

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VCL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VDL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VEL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Gulbrúnar, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VHL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Gulbrúnar, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VFL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 19 mm (lengd) x 7,5 mm (breidd).

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa viðunandi blóðþrýstingslækkun með amlodipini, valsartani og hýdróklórtíazíði (HCT) hvort sem lyfin eru tekin hvert fyrir sig eða tvö í samsettu lyfjaformi og eitt sér.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur Dafiro HCT er ein tafla á sólarhring, sem helst á að taka að morgni.

Áður en skipt er yfir á meðferð með Dafiro HCT á að hafa náðst stjórn á blóðþrýstingi sjúklings á stöðugum skammti af hverju innihaldsefni fyrir sig þegar þau eru tekin á sama tíma. Skammtur af Dafiro HCT skal grundvallast á skammti hvers innihaldsefnis í samsetningunni fyrir sig á þeim tímapunkti sem skipt er yfir.

Stærsti ráðlagði skammtur af Dafiro HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Dafiro HCT handa sjúklingum með þvagþurrð (sjá kafla 4.3) og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúnarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Dafiro HCT handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur af valsartan er 80 mg og því hentar Dafiro HCT ekki þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). 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 Dafiro HCT, skal nota þann styrkleika Dafiro HCT sem inniheldur lægsta skammtinn af amlodipini.

### *Hjartabilun og kransæðasjúkdómur*

Takmörkuð reynsla er af notkun Dafiro HCT, sérstaklega við hámarksskammt, hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Aldraðir (65 ára og eldri)*

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð. Þegar skipt er um meðferð hjá öldruðum sjúklingum með háþrýsting, þar sem við á (sjá kafla 4.1), yfir á meðferð með Dafiro HCT, skal nota þann styrkleika Dafiro HCT sem inniheldur lægsta skammtinn af amlodipini.

### *Börn*

Notkun Dafiro HCT á ekki við hjá börnum (sjúklingar yngri en 18 ára) við ábendingunni háþrýstingur af óþekktri orsök.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Nota má Dafiro HCT með eða án fæðu.

Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með dálitlu af vatni, á sama tíma sólarhringsins og helst að morgni.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum súlfonamíðafleiðum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Skert lifrarástærifsemi, gallskorpulífur eða gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnarástærifsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), þvagrurrð, og sjúklingar í skilunarmeðferð.
- Ekki má nota Dafiro HCT samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnarástærifsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.
- Alvarlegur lágþrýstingur.
- Lost (þ.á m. hjartalost).
- Heft flæði frá vinstri slegli (t.d. ofvaxtarhartavöðvakvilli 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 amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Verulegur lágþrýstingur, þar með talið réttstöðulágþrýstingur, kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með hámarksskammti af Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) samanborið við 1,8% sjúklinga sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð (320 mg/25 mg), 0,4% sjúklinga sem fengu amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2% sjúklinga sem fengu hýdróklórtíazíð/amlodipin (25 mg/10 mg) í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting án fylgikvilla.

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Dafiro HCT er hafin. Dafiro HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Komi fram verulegur lágþrýstingur í tengslum við Dafiro HCT 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.

### Breytingar á söltum í sermi

#### Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í samanburðarrannsókninni á Dafiro HCT jöfnuðust mótverkandi áhrif valsartans 320 mg og hýdróklórtíazíðs 25 mg á kalíum í sermi, um það bil út hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin yfirgnæfandi. Mæla skal þéttni salta í sermi með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegar breytingar á söltum.

Mæla skal þéttni salta í sermi, og sérstaklega kalíums, reglulega með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegt ójafnvægi á blóðsöltum, einkum hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, svo sem skerta nýrnastarfsemi, meðferð með öðrum lyfjum eða sem hafa áður verið með ójafnvægi á blóðsöltum.

#### Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

#### Hýdróklórtíazíð

Einungis skal hefja meðferð með Dafiro HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiúmlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur, skal stöðva meðferð með Dafiro HCT þar til kalíumþéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Dafiro HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

### Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Dafiro HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi (þar með talið kalíums), kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Dafiro HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að breyta skömmtum Dafiro HCT handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR  $\geq 30$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>).

## Nýrnslagæðarþrengsli

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

## Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Dafiro HCT 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 hærrí hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu, er hámarks ráðlagður skammtur 80 mg af valsartani og því hentar Dafiro HCT ekki þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

## 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. Tafarlaust skal stöðva meðferð með Dafiro HCT 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 og kransæðasjúkdómur/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, sem ekki var vegna 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.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem upplýsingar um þessa sjúklinga eru takmarkaðar.

## Ósæðar- og míturlokuprengsli

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

## 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).

## Frumkomið aldósterónheilkenni

Ekki ætti að nota angíótensín II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldósterónheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renín-angíótensínkerfið. Því er ekki ráðlagt að nota Dafiro HCT hjá þessum sjúklingum.

## Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

## Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Dafiro HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar. Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Dafiro HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Dafiro HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

## Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Dafiro HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

## Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs, sem er sulfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, bráðrar tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða viku frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum og penicillínofnæmi.

### Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angítensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklegra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

### Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

### Tvöföld hömlun á renín-angítensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angítensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angítensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angítensín 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 angítensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíazíði. Ljósæmisáhrif hýdróklórtíazíðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazíð um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíazíðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).



## Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hýdróklórtíazíðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíazíðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Dafiros HCT og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazíð ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíazíðs.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf með Dafiros HCT. Þess vegna eru í þessum kafla einungis tilgreindar milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvert virku innihaldsefnanna fyrir sig.

Engu að síður er mikilvægt að hafa í huga að Dafiros HCT getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

#### Samhliða notkun ekki ráðlögð

<b>Innihaldsefni Dafiros HCT hvert um sig</b>	<b>Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf</b>	<b>Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf</b>
Valsartan og HCT	Lítíum	Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermispéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun lítíums og ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka, þar með talið valsartan, eða tíazíða. Vegna þess að tíazíð draga úr úthreinsun lítíums um nýru má búast við að hætta á lítíumeitrun aukist enn frekar við notkun Dafiros HCT. Því er mælt með nánu eftirliti með sermispéttni lítíums meðan á samhliða meðferð stendur.
Valsartan	Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumpéttni	Ef samhliða valsartani er talið nauðsynlegt að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumpéttni er mælt með tíðu eftirliti með plasmapéttni kalíums.
Amlodipin	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

<b>Innihaldsefni Dafiro HCT hvert um sig</b>	<b>Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf</b>	<b>Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4</i> hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum <i>CYP3A4</i> hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) 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.
	<i>CYP3A4</i> hvatar (flogaveikilyf [t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [jóhannesarjurt])	Við samhliðagjöf með þekktum <i>CYP3A4</i> -virkjum, getur plasmáþétni amlodipins verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliðagjöf, einkum með öflugum <i>CYP3A4</i> -virkjum (t.d. rifampicini, <i>hypericum perforatum</i> (Jóhannesarjurt)).
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen</i> (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.
	<i>Tacrolimus</i>	Hætta er á auknu magni af tacrolimus í blóði þegar það er gefið með amlodipini. Til að forðast eiturrif tacrolimus verður að vera eftirlit með gjöf á amlodipini hjá sjúklingi sem er í meðferð til að fylgjast með magni tacrolimus í blóði og verður að stilla lyfjagjöf í samræmi við það.
Valsartan og HCT	<i>Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cýklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra (&gt;3 g/sólarhring) og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)</i>	Bólgueyðandi verkjalyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif bæði angíótensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin samhliða. Ennfremur getur samhliða notkun Dafiro HCT og bólgueyðandi verkjalyfja leitt til versunar nýrnastarfsemi og aukið sermispétni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.

Valsartan	<i>Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)</i>	Niðurstöður <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Áfengi, barbítúröt og ávanabindandi verkjalyf</i>	Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.
	<i>Amantadin</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.
	<i>Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar</i>	Andkólínvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
	<i>Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)</i> – <i>Metformin</i>	Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja.  Gæta skal varúðar við notkun metformins vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
	<i>Beta-blokkar og diazoxid</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.
	<i>Ciclosporin</i>	Samhliða meðferð með ciclosporini getur aukið hættu á óhóflega miklu magni þvagsýru í sermi og þvagsýrugigtarkvillum.
	<i>Frumueyðandi lyf</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosfamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
	<i>Digitalisglýkósíðar</i>	Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnésíumlækkun af völdum tíazíða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.
	<i>Skuggaefni sem innihalda jöð</i>	Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda jöð. Leiðrétta skal vökvafjafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.
	<i>Jónaskiptaresín</i>	Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazíð þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíazíðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazíð sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

<i>Lyf sem hafa áhrif á kalíumbéttni í sermi</i>	Samhliða gjöf kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericins, carbenoxolons, penicillins G og salicylsýruafleiða eða lyfja við hjartsláttaróreglu geta aukið kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíazíðs. Ef nota á þessi lyf ásamt samsetningu amlodipins/valsartans/hýdróklórtíazíðs er mælt með að fylgst sé með kalíumbéttni í plasma.
<i>Lyf sem hafa áhrif á natríumbéttni í sermi</i>	Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
<i>Lyf sem getu valdið torsades de pointes</i>	Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazíð með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið <i>torsades de pointes</i> , sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
<i>Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazíð getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
<i>Metyldopa</i>	Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíazíði og metyldopa.
<i>Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. tubocurarin)</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, auka verkun curareafléiðna.
<i>Önnur lyf við háum blóðþrýstingi</i>	Tíazíð auka blóðþrýstingslækkandi verkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, betablokka, æðavíkkandi lyfja, kalsíumgangaloka, ACE-hemla, angíótensínblokka og renínhemla með beina verkun).
<i>Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín)</i>	Hýdróklórtíazíð geta dregið úr svörun við blóðþrýstingshækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.
<i>D-vítamín og kalsíumsölt</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

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 hærrí 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).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

##### Amlodipin

Öryggi við notkun amlodipins á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknum 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 angíótensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín 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 lítillaga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angíótensín II viðtakablokka, má vera að svipuð hætta sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýsting, 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.

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

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

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

##### Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

##### Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Engin reynsla er af notkun Dafiro HCT hjá þunguðum konum. Samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum um innihaldsefnið er notkun Dafiro HCT ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og lyfið má alls ekki nota á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (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 valsartans við brjóstagjöf. Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með að nota Dafiro HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Dafiro HCT skal nota eins litla skammta og hægt er. 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 frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar með Dafiro HCT.

## 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/m<sup>2</sup> (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 HCT 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 Dafiro HCT finnur fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði getur það haft áhrif á viðbragðsflýti hans.

### **4.8 Aukaverkanir**

Neðangreindar upplýsingar varðandi öryggi Dafiro HCT byggjast á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á Dafiro HCT og þekktum upplýsingum um öryggi hvers innihaldsefnis fyrir sig, þ.e. amlodipins, valsartans og hýdróklórtíazíðs.

## Samantekt á upplýsingum um öryggi

Lagt hefur verið mat á öryggi Dafiro HCT við hámarksskammt þess, sem er 10 mg/320 mg/25 mg, í einni skammtíma (8 vikna) klínískri samanburðarrannsókn hjá 2.271 sjúklingi, þar af fengu 582 valsartan í samsetningu með amlodipini og hýdróklórtíazíði. Aukaverkanir voru almennt vægar og tímabundnar og sjaldan þurfti að hætta meðferð vegna þeirra. Í þessari klínísku samanburðarrannsókn með virkum samanburði voru sundl og lágþrýstingur (0,7%) algengustu ástæður þess að hætta þurfti meðferð með Dafiro HCT.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur komu ekki fram neinar nýjar marktækar eða óvæntar aukaverkanir af þriggja lyfja meðferðinni samanborið við þekktar aukaverkanir af meðferð með lyfjunum einum sér eða tveggja lyfja samsetningum.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur voru breytingar á rannsóknastofugildum sem komu fram í tengslum við Daíro HCT samsetninguna, minniháttar og í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarmáta lyfjanna hvers fyrir sig. Valsartan hlutinn í þriggja lyfja samsetningunni dró úr blóðkalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

#### Aukaverkanir teknar saman í töflu

Eftirtaldar aukaverkanir, sem tilgreindar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, tengjast Daíro HCT (amlodipin/valsartan/HCT) og amlodipini, valsartani og HCT hverju fyrir sig. 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 fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni	Amlodipin	Valsartan	HCT
		Daíro HCT			
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Kyrningaleysi, beinmergsbrestur	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Rauðalosblóðleysi	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðfituhækkun	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	--	--	Mjög algengar
	Blóðmagnésíumlækkun	--	--	--	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Versnun sykufræfnaskipta	--	--	--	Mjög sjaldgæfar

Geðræn vandamál	Punglyndi	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Svefnleysi/svefntruflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--	
	Rugl	--	Mjög sjaldgæfar	--	--
Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Sundl	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Stöðubundið sundl, sundl við áreynslu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breytingar á bragðskyni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli, taugakvilli	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--	--
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--	--
	Skert húðskyn	--	Sjaldgæfar	--	--
Augu	Bráð þrönghornsgláka	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Sjóntruflanir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Vökvasöfnun í æðu	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Eyru og völungarhús	Suð fyrir eyrum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar	--
Hjarta	Hjartsláttarónot	--	Algengar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif)	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--	--
	Lágþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Réttstöðulágþrýstingur	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Bláæðabólga, segabláæðabólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--



Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	--
	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Andnauð, lungnabjúgur, lungnabólga	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ertling í hálsi	Sjaldgæfar	--	--	--
Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Slæm lykt frá munni	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hægðatregða	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	--	--	--	Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Meltingartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--	Algengar
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Ofsabjúgur í görnum	--	--	Koma örsjaldan fyrir	--
Lifur og gall	Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarsarfsemi, þ.m.t. hækkun bilirubins í blóði	--	Koma örsjaldan fyrir**	Tíðni ekki þekkt	--
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Galleppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--	
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Blöðruhúðbólga	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaróðarþot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Tíðni ekki þekkt
	Úþot	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--

	Ljósæmisviðbrögð*	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Algengar
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Algengar
	Æðabólga með drepi og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)	--	Tíðni ekki þekkt	--	Koma örsjaldan fyrir
	Skinflagningsbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Stevens Johnson heilkenni	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Quinckes bjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Liðbólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	--	--	--
	Ökklabjúgur	--	Algengar	--	--
Nýru og þvaghæri	Aukning kreatíníns í blóði	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Truflun á þvaglátum		Sjaldgæfar		
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Óeðlilega tíð þvaglát	Algengar	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Bráð nýrnabilun	Sjaldgæfar	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Brjóstastækkun hjá körlum		Sjaldgæfar	--	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Gangstol, gangtruflanir	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þröttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vanlíðan, slappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þreyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Bjúgur	Algengar	Algengar	--	--
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hiti	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lípíða		--		Mjög algengar
	Aukning köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN)	Sjaldgæfar	--	--	--
	Aukin þvagsýra í blóði	Sjaldgæfar	--	--	
	Sykurmiga				Mjög sjaldgæfar
	Kalíumlækkun í blóði	Sjaldgæfar	--	--	--
	Kalíumhækkun í blóði	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Þyngdaraukning	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--	--

\* Sjá kafla 4.4 Ljósnaemi

\*\* Yfirleitt í tengslum við gallteppu

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíazíðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

#### 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 HCT. 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 meðal annars 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

### Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazíð

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtunar með Dafirol HCT krefst inngríps til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárrí stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherpanði lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er fráþending fyrir slíkri notkun. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

### Amlodipin

Ef skammt er um líðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolon. 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. Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja amlodipin með blóðskilun.

### Valsartan

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan með blóðskilun.

### Hýdróklórtíazíð

Ofskömmtun með hýdróklórtíazíði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum. Ekki hefur verið ákvarðað að hve miklu leyti hægt sé að fjarlægja hýdróklórtíazíð með blóðskilun

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiótensínkerfið, angiótensín II blokkar, aðrar blöndur, ATC-flokkur: C09DX01.

### Verkunarháttur

Í Dafirol eru þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipin tilheyrir flokki kalsíumgangaloka, valsartan tilheyrir flokki angiótensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíð tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíazíða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

### Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazíð

#### Verkun og öryggi

Dafirol HCT var rannsakað í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með háþrýsting. Samtals 2.271 sjúklingur með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting (meðal slagbils-/þanbilsþrýstingur var 170/107 mmHg) fékk meðferð með amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði 10 mg/320 mg/25 mg, valsartani/hýdróklórtíazíði 320 mg/25 mg, amlodipini/valsartani 10 mg/320 mg eða hýdróklórtíazíði/amlodipini 25 mg/10 mg. Í upphafi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir ávísað lægri skömmtum af samsetningunni sem þeir fengu meðferð með og voru skammtarnir auknir smám saman þar til fullum meðferðarskammti var náð á 2. viku.

Á 8. viku var meðal lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi 39,7/24,7 mmHg hjá þeim sem fengu Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 33,5/21,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 31,5/19,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Meðferðin með þriggja lyfja samsetningunni hafði tölfraðilega yfirburði yfir meðferð með öllum þremur tveggja lyfja samsetningunum hvað varðar lækkun á þanbils- og slagbilsþrýstingi. Lækkun slagbils-/þanbilsþrýstings hjá þeim sem fengu Dafiro HCT var 7,6/5,0 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 6,2/3,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 8,2/5,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif komu fram 2 vikum eftir að meðferð með hámarksskammti af Dafiro HCT hófst. Tölfraðilega herra hlutfall sjúklinga náði stjórn á blóðþrýstingi (<140/90 mmHg) með Dafiro HCT (71%) samanborið við allar hinar þrjár tveggja lyfja meðferðirnar, hverja fyrir sig (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

Þegar sjónum var beint að skráningu ferliblóðþrýstings með sírita (ambulatory blood pressure monitoring), hjá undirhópi 283 sjúklinga, komu fram klínískir og tölfraðilegir yfirburðir hvað varðar lækkun á 24 klukkustunda slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá þeim sem fengu þriggja lyfja meðferðina, samanborið við meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði, valsartani/amlodipini og hýdróklórtíazíði/amlodipini.

### Amlodipin

#### Verkunarháttur

Virka innihaldsefnið amlodipin í Dafiro HCT 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.

#### Lyfhrif

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 plasmáþéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmáþéttni 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 gauklasúnar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar 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 blóðaflfræðilegum 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 annaðhvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt beta-blokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Notkun amlodipíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakramphjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

### Verkun og öryggi

#### *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: amlodipín 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopríl 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%), þykkun á vinstri slegli sem greind hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipíni 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 amlodipín 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 amlodipíni og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $P=0,20$ .

### Valsartan

#### Verkunarháttur

Valsartan er öflugur, sértækur angíótensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT<sub>1</sub> undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angíótensín II verða fyrir tilstilli hans.

#### Verkun og öryggi

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækun 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.

### Hýdróklórtíazíð

#### Verkunarháttur

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíazíða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnaberkni er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíazíða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræsingu sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi.

### Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíazíðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hýdróklórtíazíðs ( $\geq 50.000$  mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíazíði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun ( $\sim 25.000$  mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt ( $\sim 100.000$  mg) (sjá einnig kafla 4.4).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Dafiro HCT hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum háþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### Annað: Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-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 angíótensín 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 marklíffæri. 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 hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín 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 angíótensín 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 Lyfjahlvörð

### Línulegt samband

Lyfjahlvörð amlodipíns, valsartans og hýðróklórtíazíðs eru línuleg.

### Amlodipín/valsartan/hýðróklórtíazíð

Eftir inntöku Dafiro HCT hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum næst hámarks plasmabéttni amlodipíns á 6-8 klukkustundum, valsartans á 3 klukkustundum og hýðróklórtíazíðs á 2 klukkustundum. Hraði og magn frásogs amlodipíns, valsartans og hýðróklórtíazíðs úr Dafiro HCT er það sama og þegar lyfin eru gefin hvert fyrir sig.

### Amlodipín

#### Frásog

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

#### Dreifing

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

#### Umbrot

Amlodipín umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

#### Brotthvarf

Brotthvarf amlodipíns 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 amlodipíni sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipíns 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 plasmabéttni 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 meðferðarverkunar 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 sermispróteínum (94-97%), einkum albumíni í sermi.

#### Umbrot

Valsartan umbrotnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýðroxýumbrotsefnis 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 hægdum (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.

### Hýdróklórtíazíð

#### Frásog

Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt ( $t_{\max}$  um 2 klukkustundir). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

#### Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þeirri þétni sem er í plasma.

#### Umbrot

Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi.

### Brotthvarf

Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

#### Aldraðir (65 ára og eldri)

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

Almenn útsetning fyrir valsartani er örlítið meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga, en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta sé klínískt mikilvægt.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða.

Þar sem öll þrjú virku innihaldsefnin þolast jafn vel hjá yngri og eldri sjúklingum, er ráðlagt að nota venjulega skammta (sjá kafla 4.2).

### 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.

Sjúklingar með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi mega því fá venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Dafiro HCT handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

### Skert lifrarstarfsemi

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins 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). Skert lifrarstarfsemi er frábending við notkun Dafiro HCT vegna þess að það inniheldur valsartan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í margskonar forklínískum rannsóknum á öryggi sem gerðar voru hjá nokkrum dýrategundum á amlodipini, valsartani, hýdróklórtíazíði, valsartani/hýdróklórtíazíði, amlodipini/valsartani og amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði (Dafiro HCT), kom ekkert fram sem benti til almennra eiturverkana eða eiturverkana á marklíffæri sem hafði slæm áhrif á þróun Dafiro HCT til klínískrar notkunar hjá mönnum.

Forklínískar rannsóknir á öryggi sem stóðu yfir í allt að 13 vikur voru gerðar á amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði hjá rottum. Samsetningin olli viðbúinni fækkun rauðra blóðkorna (blóðkorna, blóðrauða, blóðkornaskila og netfrumna), aukningu þvagefnis í sermi, aukningu kreatíníns í sermi, aukningu kalíums í sermi, ofvexti juxtaglomerular frumna í nýrum og staðbundnum fleiðrum í kirtilmaga rotta. Allar þessar breytingar gengu til baka eftir 4 vikna batatímabil og voru taldar vera ýkt lyfhrif.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð samsetningin var ekki rannsökuð með tilliti til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert benti til milliverkana milli þessara lyfja, sem hafa lengi verið á markaði. Amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð hafa hins vegar verið rannsökuð hvert í sínu lagi með tilliti til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa og voru niðurstöðurnar neikvæðar.

### Amlodipin

#### Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum 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 sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (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/m<sup>2</sup>). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin 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 sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin 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 músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, 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 erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem ollu eiturverkunum á mæður (600 mg/kg/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 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup> (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 mg/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 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup> (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 jústaglómérúlarfrumna 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 jústaglómérúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon (gerð A)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

##### Töfluhúð

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

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon (gerð A)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

##### Töfluhúð

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

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon (gerð A)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

##### Töfluhúð

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

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon (gerð A)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

### Töfluhúð

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)  
Macrogol 4000  
Talkúm  
Gult járnnoxíð (E172)

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

### Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa  
Crospovidon (gerð A)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

### Töfluhúð

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)  
Macrogol 4000  
Talkúm  
Gult járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 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 íláts og innihald**

PVC/PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 20 öskjum, sem hver inniheldur 14 töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur til notkunar á sjúkrahúsum:

Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 70 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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/09/574/001-012

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

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/09/574/049-060

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. nóvember 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. júlí 2014

## **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  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda 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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

#### 3. HJÁLPAFENI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
280 filmuhúðaðar töflur  
56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
280 x 1 filmuhúðuð tafla (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/1/09/574/001	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/002	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/003	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/004	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/005	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/006	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/007	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/008	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/009	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/010	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12.5 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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Filmuhúðuð tafla**

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.  
70x1 filmuhúðuð tafla. 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/1/09/574/012	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/011	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12.5 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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur.  
Fjölpakkning: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70x1) 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/1/09/574/012	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakking, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/011	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakking, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12.5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkingunni 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 HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
280 filmuhúðaðar töflur  
56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
280 x 1 filmuhúðuð tafla (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/1/09/574/013	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/014	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/015	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/016	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/017	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/018	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/019	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/020	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/021	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/022	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12.5 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 HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Filmuhúðuð tafla**

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.  
70x1 filmuhúðuð tafla. 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/1/09/574/024	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/023	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12.5 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 HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur.  
Fjölpakkning: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70x1) 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/1/09/574/024	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/023	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12.5 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 HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmhúðuð tafla

14 filmhúðaðar töflur  
28 filmhúðaðar töflur  
30 filmhúðaðar töflur  
56 filmhúðaðar töflur  
90 filmhúðaðar töflur  
98 filmhúðaðar töflur  
280 filmhúðaðar töflur  
56 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)  
98 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)  
280 x 1 filmhúðuð tafla (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/1/09/574/025	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/026	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/027	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/028	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/029	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/030	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/031	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/032	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/033	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/034	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 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 HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.  
70x1 filmuhúðuð tafla. 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/1/09/574/036	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/035	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 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 HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur.  
Fjölþakking: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70x1) 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/1/09/574/036	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/035	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni 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 HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
280 filmuhúðaðar töflur  
56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
280 x 1 filmuhúðuð tafla (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/1/09/574/037	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/038	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/039	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/040	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/041	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/042	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/043	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/044	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/045	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/046	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 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 HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Filmuhúðuð tafla**

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.  
70x1 filmuhúðuð tafla. 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/1/09/574/048	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/047	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 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 HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur.  
Fjölþakking: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70x1) 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/1/09/574/048	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/047	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni 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 HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

#### 1. HEITI LYFS

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
98 filmuhúðaðar töflur  
280 filmuhúðaðar töflur  
56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)  
280 x 1 filmuhúðuð tafla (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/1/09/574/049	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/050	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/051	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/052	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/053	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/054	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/055	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/574/056	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/057	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/574/058	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 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 HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Filmuhúðuð tafla**

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.  
70x1 filmuhúðuð tafla. 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/1/09/574/060	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/059	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 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 HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur.  
Fjölþakking: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70x1) 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/1/09/574/060	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakking, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/574/059	280 filmuhúðaðar töflur (fjölþakking, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkingunni 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 HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**  
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

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

#### 1. Upplýsingar um Dafiro HCT og við hverju það er notað

Í Dafiro HCT töflum eru þrjú virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð. Öll þrjú 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.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvagmyndun en það lækkar einnig blóðþrýsting.

Fyrir tilstilli allra þessara þriggja verkunarháttá slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Dafiro HCT er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á meðferð með amlodipini, valsartani og hýdróklórtíazíði, sem veitir stjórn á blóðþrýstingi nú þegar, og sem gætu haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú lyfin.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Dafiro HCT

##### Ekki má nota Dafiro HCT

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er ráðlagt að forðast að nota Dafiro HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir amlodipini eða einhverjum öðrum kalsíumgangaloka, valsartani, hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf við öndunarfæra- eða þvagfærasýkingum), eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).  
Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi, skaltu ekki nota Dafiro HCT og ráðfæra þig við lækninn.

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm, skemmdir á smáu gallvegnum í lifrinni (gallskorpulifur) sem veldur uppsöfnun galla í lifrinni (galleppu).
- ef þú ert með **alvarlegan** nýrnasjúkdóm eða ef þú ert á skilunarmeðferð.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð til að auka magn kalíums eða natríums í blóði.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð til að draga úr kalsíummagni í blóði.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).
- 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 HCT og hafa samband við lækinn.**

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Dafiro HCT er notað

- ef þú ert með lítið af kalíum eða magnesíum í blóði (með eða án einkenna svo sem vöðvamáttleysis, sinadrátta eða óeðlilegs hjartsláttar).
- ef þú ert með lítið magn natríums í blóði (með eða án einkenna svo sem þreytu, rugls, vöðvakippa eða krampa).
- ef þú ert með mikið af kalsíum í blóði (með eða án einkenna svo sem ógleði, uppkasta, hægðatregðu, magaverkja, tíðra þvagláta, þorsta, vöðvamáttleysis eða vöðvakippa).
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm, hefur fengið ígrætt nýra eða hefur verið sagt að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða kransæðasjúkdóm, þetta á sérstaklega við ef þú hefur fengið ávísað hámarksskammti af Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- ef þú 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 hjartalokuprengingar (ósæðar- eða míturlokuprengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu).
- ef þú ert með aldósterónheilkenni. Það er sjúkdómur sem felur í sér að nýrnahettur framleiða of mikið af hormóninu aldósteróni. Ef þetta á við er ekki mælt með notkun Dafiro HCT.
- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið af kólesteróli eða blóðfitum í blóði.
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða þvagræsilyfjum (lyfjaflokkur sem einnig kallast „þjúgtöflur“), sérstaklega ef þú ert með astma eða ofnæmi.
- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.
- 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 HCT og hafa strax samband við lækinn. Þú átt aldrei að nota Dafiro HCT aftur.
- ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Dafiro HCT. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Dafiro HCT.
- ef þú finnur fyrir sundli og/eða það líður yfir þig meðan á meðferð með Dafiro HCT skaltu segja læknum frá því eins fljótt og hægt er.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða viku eftir að meðferð með Dafiro HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

- 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.
- ef þú færð húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd meðan á meðferð stendur. Meðferð með hýdróklórtíazíði, einkum við langtímanotkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú tekur Dafiro HCT.
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hýdróklórtíazíð og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku Dafiro HCT á að leita lækniástoðar tafarlaust.

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 HCT“.

### **Ef eitthvað af framangreindu á við skal hafa samband við lækinn.**

#### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun Dafiro HCT handa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

#### **Aldraðir (65 ára og eldri)**

Sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri geta notað Dafiro HCT í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir sjúklingar og á sama hátt og þeir hafa notað virku efnin þrjú, amlodipín, valsartan og hýdróklórtíazíð. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem taka hámarksskammt af Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg), skulu láta mæla blóðþrýstinginn reglulega.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Dafiro HCT**

Látið lækninn 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:

#### Ekki nota samhliða:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis)
- lyfjum eða efnum sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín
- ACE-hemlum eða aliskireni (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Dafiro HCT“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

#### Gæta skal varúðar við samhliða notkun með:

- áfengi, svefntöflum og svæfingalyfjum (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir)
- amantadíni (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira)
- andkólnvirkum lyfjum (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu)
- krampastillandi lyfjum og ákveðnum geðlyfjum sem notuð eru við flogaveiki og geðhvarfasýki (t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primídon)
- colestýramíni, colestípoli eða öðrum resínunum (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum)
- simvastatíni (lyf sem notað er við háu kólesteróli)
- ciclosporíni (lyf sem notað er við líffæraflutninga til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. gigt eða ofnæmishúðbólgu)
- frumueyðandi lyfjum (lyf við krabbameini), svo sem metotrexatí og cyclofosfamídi
- dígoxíní eða öðrum digitalis glýkósíðum (lyfjum við hjartasjúkdómum)
- verapamíli, díltíazemí (hjartalýf)

- jöðskuggaefnum (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir)
- lyfjum við sykursýki (lyf til inntöku svo sem metformin eða insúlín)
- lyfjum til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinoli
- lyfjum sem geta aukið magn blóðsykurs (beta-blokkar, diazoxid)
- lyfjum sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu (lyfjum við hjartasjúkdómum) og sumum geðrofslyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyfjum, geðrofslyfjum og flogaveikilyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyfjum (bjúgtöflum), barksterum, hægðalyfjum, amphotericini eða penicillini G
- lyfjum til að hækka blóðþrýsting svo sem adrenalíni og noradrenalíni
- lyfjum sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir)
- lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol)
- lyfjum sem notuð eru við sárum og bólgu í vélinda (carbenoxolon)
- lyfjum við verkjum eða bólgu, sérstaklega bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum), þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2 hemlum (Cox-2 hemlum)
- vöðvaslakandi lyfjum (lyfjum sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir)
- nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum lyfjum sem kölluð eru æðavíkkandi lyf
- öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum þ.m.t. metyldopa
- rifampicini (notað, til dæmis, við berklum), erytrómýsíní, klaritrómýsíní (sýklalyf)
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *Hypericum perforatum*)
- dantroleni (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita)
- tacrolimusi (notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gerir það mögulegt að líkami þinn samþykki ígrætt líffæri)
- D-vítamíni og kalsíum söltum.

### **Notkun Dafiro HCT með mat, drykk eða áfengi**

Þeir sem hafa fengið ávísað Dafiro HCT 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 HCT. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú neytir áfengis. Áfengi getur valdið of mikilli blóðþrýstingslækkun og/eða aukið hættu á sundli eða yfirliði.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Þú verður að **segja læknum frá því** ef þú heldur að þú sért (**eða gætir orðið**) þunguð. Sýnt hefur verið fram á að amlodipin skilst út í brjóstamjólki í litlu magni. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Dafiro HCT 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 HCT. Ekki er ráðlagt að nota Dafiro HCT snemma á meðgöngu, 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.

#### Brjóstgjöf

**Segðu læknum frá því** ef þú ert með barn á brjósti **eða ert við það að hefja brjóstgjöf**. Ekki er mælt með notkun Dafiro HCT 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 lyfjafraeðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli, syfju, ógleði eða höfuðverk. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

### 3. Hvernig nota á Dafiro HCT

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 HCT er **ein tafla** á sólarhring.

- Best er að taka lyfið á sama tíma dag hvern, helst að morgni.
- Gleypta á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Taka má Dafiro HCT inn með mat eða án. Ekki taka Dafiro HCT 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.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið of margar Dafiro HCT 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 Dafiro HCT**

Ef gleymist að nota einn skammt af lyfinu skal taka hann 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 taka næstu töflu á réttum tíma. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Dafiro HCT**

Ef meðferð með Dafiro HCT er hætt getur það leitt til þess að sjúkdómurinn versni. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að ráði læknis.

#### **Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel**

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

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

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Eins og við á um öll samsett lyf sem innihalda þrjú virku innihaldsefni er ekki hægt að útiloka aukaverkanir sem tengjast hverju virku innihaldsefni fyrir sig. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við notkun Dafiro HCT eða eins af virku innihaldsefnunum þremur (amlodipins, valsartans eða hýdróklórtíazíðs) eru tilgreindar hér á eftir og geta komið fram við notkun Dafiro HCT.



**Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar án tafar. Ráðfærðu þig tafarlaust við lækni ef einhver eftirtalinna alvarlegra aukaverkana kemur fram eftir notkun lyfsins:**

*Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- sundl
- lágur blóðþrýstingur (yfirlíðstilfinning, sundl, skyndilegt meðvitundarleysi)

*Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):*

- mikil minnkun á þvagmagni (skert nýrnastarfsemi)

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

- skyndilegar blæðingar
- óreglulegur hjartsláttur
- lifrarsjúkdómar

*Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):*

- skyndileg þrengsli í öndunarvegi, brjóstverkur, mæði eða öndunarerfiðleikar
- þroti í augnlökum, andliti eða vörum
- þroti í tungu og hálsi sem veldur verulegum öndunarerfiðleikum
- ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi
- alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. mikil útbrot, ofsakláði, roðnun húðar um allan líkamann, mikill kláði, blöðrumyndun, flögnun og þroti í húð, bólga í slímhúðum (Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)) eða önnur ofnæmisviðbrögð
- brátt andnaðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, slappleiki og rugl)
- hjartaáfall
- bólga í brisi, sem getur valdið svænum kviðverk og bakverk ásamt mikilli vanlíðan
- máttleysi, mar, hiti og tíðar sýkingar
- stirðleiki

**Aðrar aukaverkanir geta verið:**

*Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði

*Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- syfja
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum)
- roði
- bólgur ökkjar (bjúgur)
- kviðverkir
- óþægindi í maga eftir máltíð
- þreyta
- höfuðverkur
- tíð þvaglát
- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlíð þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

*Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):*

- hraður hjartsláttur
- svimi
- sjóntruflanir
- óþægindi í maga
- brjóstverkur
- aukning köfnunarefnis í þvagi, kreatíníns og þvagsýru í blóði
- mikið magn kalsíums, fitu eða natríums í blóði
- minnkun á kalíum í blóði
- slæm lykt úr munni
- niðurgangur
- munnþurrkur
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- bakverkur
- þroti í liðum
- vöðvakippir/máttleysi/verkir
- verkir í útlimum
- minnkuð geta til að annaðhvort standa eða ganga eðlilega
- þróttleysi
- erfiðleikar við samhæfingu
- sundl við að standa upp eða eftir áreynslu
- slappleiki
- svefntruflanir
- dofi eða náladofi
- taugakvilli
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- hósti
- mæði
- erting í hálsi
- mikil svitamyndun
- kláði
- þroti, roði og verkur eftir bláæð
- húðroði
- skjálfti
- skapsveiflur
- kvíði
- þunglyndi
- svefnleysi
- breyting á bragðskyni
- yfirlið
- minnkað sársaukaskyn
- sjóntruflanir
- sjónskerðing
- suð fyrir eyrum
- hnerri/nefrennsli vegna bólgu í nefslímhúð
- breyttar hægðavenjur
- meltingarerfiðleikar
- hárlós
- kláði í húð
- litabreytingar í húð
- erfiðleikar við þvaglát

- aukin næturþvagliát
- tíðari þvagliát
- óþægindi í brjóstum eða brjóstastækkun hjá karlmönnum
- verkir
- vanlíðan
- þyngdartap

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

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- sykur í þvagi
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi (blóðlýsublóðleysi)
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- fjólubláir blettir á húð
- nýrnasjúkdómar
- 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)
- þroti í tannholdi
- þaninn kviður (magabólga)
- lifrabólga
- gulnun húðar (gula)
- hækkuð gildi lifrarensíma 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
- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi, óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna annaðhvort í æðum eða annars staðar í líkamanum)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, lungnabjúgur, millivefslungnabólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðvasjúkdómur, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):*

- breytingar á blóðrannsóknnum á nýrnastarfsemi, kalíumaukning í blóði, lítið magn rauðra blóðkorna
- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknnum á rauðum blóðkornum
- lítið magn af ákveðnum gerðum hvítra blóðkorna og blóðflagna
- aukið kreatínín í blóði
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- mikil minnkun á þvagmagni

- æðabólga
- máttleysi, marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku)
- mæði
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- vöðvakrampar
- hiti (sótthiti)
- blöðrun á húð (einkenni kvilla sem kallast blöðruháðbólga)
- húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing 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 HCT

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 HCT pakkningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Dafiro HCT inniheldur

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefnin í Dafiro HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylat), valsartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

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

**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur**

Virku innihaldsefni í Dafiro HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylat), valsartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 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).

**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**

Virku innihaldsefni í Dafiro HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylat), valsartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 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 HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**

Virku innihaldsefni í Dafiro HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylate), valsartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

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

**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur**

Virku innihaldsefni í Dafiro HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylate), valsartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

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

**Lýsing á útliti Dafiro HCT og pakkningastærðir**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VCL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VDL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VEL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru gulbrúnar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VHL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 15 mm (lengd) x 5,9 mm (breidd).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru gulbrúnar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VFL“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 19 mm (lengd) x 7,5 mm (breidd).

Dafiro HCT er fánlegt í pakkningum með 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðuðum töflum, í fjölpakkningum með 280 töflum (samanstanda af 4 öskum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur eða 20 öskjum sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur) og í sjúkrahúspakkningum með 56, 98 eða 280 töflum í 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  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

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 2 489 98 28

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**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>