

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā) un 80 mg valsartāna (*valsartanum*).

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna (*valsartanum*).

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna (*valsartanum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltenas, apaļas apvalkotas tabletes ar nošķeltām malām un uzdruku “NVR” vienā pusē un “NV” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: diametrs 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltenas, ovālas apvalkotas tabletes ar uzdruku “NVR” vienā pusē un “ECE” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 14,2 mm (garums) x 5,7 mm (platums).

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, ovālas apvalkotas tabletes ar uzdruku “NVR” vienā pusē un “UIC” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 14,2 mm (garums) x 5,7 mm (platums).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Dafiro ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, kam asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot amlodipīnu vai valsartānu monoterapijā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dafiro ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Dafiro 5 mg/80 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot tikai 5 mg amlodipīna vai 80 mg valsartāna.

Dafiro 5 mg/160 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot tikai 5 mg amlodipīna vai 160 mg valsartāna.

Dafiro 10 mg/160 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt, lietojot tikai 10 mg amlodipīna vai 160 mg valsartāna, vai ar Dafiro 5 mg/160 mg.

Dafiro var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Pirms pārejas uz fiksētas devas kombināciju ieteicama individuāla devas titrēšana ar atsevišķām sastāvdaļām (t.i., amlodipīnu un valsartānu). Ja klīniski piemērots, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētas devas kombināciju.

Ērtības labad pacientiem, kas saņem valsartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu/kapsulu veidā, terapiju var nomainīt uz Dafiro, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas.

Nieru darbības traucējumi

Nav pieejami klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams veikt kālija un kreatinīna līmeņa kontroli asinīs.

Aknu darbības traucējumi

Dafiro ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot Dafiro pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai žultsceļu obstrukciju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes maksimālā ieteicamā valsartāna deva ir 80 mg. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta. Šiem pacientiem ar hipertensiju un aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.1. apakšpunktu), mainot terapiju uz amlodipīnu vai Dafiro, jālieto mazākā pieejamā amlodipīna monoterapijas vai amlodipīnu saturošas kombinācijas deva.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem, palielinot devu, jāievēro piesardzība. Šiem gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju (skatīt 4.1. apakšpunktu), mainot terapiju uz amlodipīnu vai Dafiro, jālieto mazākā pieejamā amlodipīna monoterapijas vai amlodipīnu saturošas kombinācijas deva.

Pediatriskā populācija

Dafiro drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Dafiro ieteicams lietot, uzdzerot nelielu ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Amlodipīna drošums un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

Grūtniecība

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

Pacienti ar nātrija un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos

Pārmērīgu hipotensiju novēroja 0,4% pacientu ar nekomplīcētu hipertensiju, kurus ārstēja ar Dafiro placebo kontrolētos pētījumos. Pacientiem ar aktivētu renīna-angiotenzīna sistēmu (piemēram, pacientiem ar šķidruma un/vai sāls deficītu, kas saņem lielas diurētiku devas), kas saņem angiotenzīna receptoru blokatorus, var rasties simptomātiskā hipotensija. Ieteicama šī stāvokļa koreģēšana pirms Dafiro lietošanas vai stingra medicīniska uzraudzība, sākot ārstēšanu.

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

Hiperkaliēmija

Vienlaikus lietošana ar kālija papildterapiju, kāliju aizturošām diurētiskām, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni (heparīns u.c.), jāveic uzmanīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni.

Nieru artērijas stenoze

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

Nieru transplantācija

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

Aknu darbības traucējumi

Valsartāns tiek galvenokārt izvadīts nemainītā veidā ar žulti. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Dafiro pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai žultsceļu obstrukciju.

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes maksimālā ieteicamā deva ir 80 mg valsartāna.

Nieru darbības traucējumi

Dafiro devas pielāgošana pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas formas nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²) nav nepieciešama. Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams veikt kālija un kreatinīna līmeņa kontroli asinīs.

Primārs hiperaldosteronisms

Pacientus ar primāru hiperaldosteronismu nedrīkst ārstēt ar angiotenzīna II antagonistu valsartānu, jo viņu renīna-angiotenzīna sistēmu ir skārusi primārā slimība.

Angioneirotiskā tūska

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

Zarnu angioedēma

Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp valsartānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc valsartāna lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Sirds mazspēja/nesen pārciests miokarda infarkts

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

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

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

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze

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

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

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

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

Dafiro ir pētīts tikai hipertensijas pacientu grupā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības

Nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi ar Dafiro kopā ar citiem medikamentiem.

Jāņem vērā vienlaikus lietošanas gadījumā

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Bieži lietotie antihipertensīvie līdzekļi (piemēram, alfa blokatori, diurētikas) un citi medikamenti, kas var izraisīt blakusparādības, kas saistītas ar asinsspiediena pazemināšanos (piemēram, tricikliskie antidepresanti, alfa blokatori, ko lieto labdabīgas prostatas hiperplāzijas ārstēšanai) var palielināt kombinācijas hipotensīvo ietekmi.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaikus lietošana nav ieteicama

Greipfrūts un greipfrūtu sula

Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, kas rezultātā vedīs pie palielināta asinsspiedien pazeminoša efekta.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

CYP3A4 inhibitori

CYP3A4 inhibitori: vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori (pretkrampju līdzekļi [piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons], rifampicīns, divšķautņu asinszāle)

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, asinszāle (*hypericum perforatum*)).

Simvastatīns

Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams ierobežot simvastatīna devu ar 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.

Dantrolēns (infūzijās)

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Takrolims

Vienlaicīga amlodipīna lietošana palielina takrolima līmeni asinīs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes pacientiem, kuri lieto amlodipīnu un takrolimu vienlaicīgi, ieteicams kontrolēt takrolima līmeni asinīs un, ja nepieciešams, veikt takrolima devas pielāgošanu.

Jāņem vērā vienlaikus lietošanas gadījumā

Citi līdzekļi

Klīniskos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiku.

Ar valsartānu saistīta mijiedarbība

Vienlaikus lietošana nav ieteicama

Litijs

Litija un angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru antagonistu, arī valsartāna, vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas laikā ieteicams rūpīgi kontrolēt litija koncentrāciju serumā. Ja kopā ar Dafiro tiek lietots arī diurētisks līdzeklis, litija toksicitātes risks iespējams var palielināties.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kālija papildterapija, kāliju saturoši sāļi aizstājēji un citas vielas, kas var palielināt kālija līmeni

Ja kālija līmeni ietekmējošas zāles jāparaksta kombinācijā ar valsartānu, ieteicams kontrolēt kālija līmeni plazmā.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie COX-2 inhibitori, acetilsalicilskābe (>3 g dienā) un neselektīvi NPL

Lietojot angiotenzīna II antagonistus vienlaikus ar NPL, var vājināties antihipertensīvā ietekme. Turklāt, lietojot vienlaikus angiotenzīna II antagonistus un NPL, var palielināties nieru darbības pasliktināšanās un kālija koncentrācijas serumā palielināšanās risks. Tādēļ terapijas sākumā ir ieteicama nieru darbības uzraudzība, kā arī adekvāta pacienta hidratācija.

Uzņemšanas transportieru (rifampicīns, ciklosporīns) vai izvadīšanas transportieru (ritonavīrs) inhibitori

In vitro pētījuma rezultāti ar cilvēka aknu audiem norāda, ka valsartāns ir aknu uzņemšanas transportiera OATP1B1 un aknu izvadīšanas transportiera MRP2 substrāts. Vienlaikus uzņemšanas transportieru (rifampicīns, ciklosporīns) vai izvadīšanas transportieru (ritonavīrs) inhibitoru lietošana var palielināt valsartāna sistēmisku iedarbību.

RAAS dubulta blokāde ar ARB, ACE inhibitoriem vai aliskirēnu

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

Citi līdzekļi

Veicot monoterapiju ar valsartānu, klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šādām vielām nav konstatēta: cimetidīns, varfarīns, furosemīds, digoksīns, atenolols, indometacīns, hidrohlortiazīds, amlodipīns, glibenklamīds.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Amlodipīns

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

Valsartāns

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

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

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

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

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

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdāinis saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3–7% un nepārsniedz 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Nav informācijas par Dafiro lietošanu barošanas ar krūti periodā, tāpēc nav ieteicams lietot Dafiro un, barošanas ar krūti laikā līdzšinējā terapija jāaizstāj ar alternatīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai, īpaši, ja bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Fertilitāte

Nav veikti klīniskie pētījumi par fertilitāti ar Dafiro.

Valsartāns

Lietojot valsartāna 200 mg/kg/dienā devas iekšķīgi vīriešu un sieviešu dzimuma žurkām nenovēroja ar fertilitāti saistītas nevēlamas blakusparādības. Šī deva 6 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu

cilvēkiem, aprēķinot pēc mg/m^2 (aprēķinos pieņemts, ka pacients ar ķermeņa masu 60 kg iekšķīgi lieto 320 mg/dienā devu).

Amlodipīns

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dafiro drošums novērtēts piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar 5 175 pacientiem, 2 613 no kuriem saņēma valsartānu kombinācijā ar amlodipīnu. Sekojošās blakusparādības tika uzskatītas kā visbiežāk novērotas vai visnozīmīgākās, vai vissmagākās: nazofaringīts, gripa, paaugstināta jutība, galvassāpes, sinkope, ortostatiska hipotensija, tūska, tūska, kas pēc piespiešanas veido bedrīti, sejas tūska, perifēra tūska, nespēks, pietvīkums, astēnija un karstuma viļņi.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Blakusparādības ir sarindotas pēc biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums		
		Dafiro	Amlodipīns	Valsartāns
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts	Bieži	--	--
	Gripa	Bieži	--	--
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Pazemināts hemoglobīna līmenis un hematokrīts	--	--	Nav zināmi
	Leikopēnija	--	Ļoti reti	--
	Neitropēnija	--	--	Nav zināmi
	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru	--	Ļoti reti	Nav zināmi
Imūnas sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija	--	Ļoti reti	--
	Hiponatriēmija	Retāk	--	--
Psihiskie traucējumi	Depresija	--	Retāk	--
	Trauksme	Reti		
	Bezmiegs/miega traucējumi	--	Retāk	--
	Garastāvokļa pārmaiņas	--	Retāk	--
	Apjukums	--	Reti	--

Nervu sistēmas traucējumi	Koordinācijas izmaiņas	Retāk	--	--
	Reibonis	Retāk	Bieži	--
	Reibonis, mainot pozu, reibonis pēc piepūles	Retāk	--	--
	Garšas sajūtas traucējumi	--	Retāk	--
	Ekstrapiramidālais sindroms	--	Nav zināmi	--
	Galvassāpes	Bieži	Bieži	--
	Hipertonija	--	Ļoti reti	--
	Parestēzija	Retāk	Retāk	--
	Perifēra neiropātija, neiropātija	--	Ļoti reti	--
	Miegainība	Retāk	Bieži	--
	Ģibonis	--	Retāk	--
	Trīce	--	Retāk	--
	Hipoestēzija	--	Retāk	--
Acu bojājumi	Redzes traucējumi	Reti	Retāk	--
	Redzes pasliktināšanās	Retāk	Retāk	--
Ausu un labirinta bojājumi	Džinkstēšana ausīs	Reti	Retāk	--
	Reibonis	Retāk	--	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk	Bieži	--
	Ģibonis	Reti	--	--
	Tahikardija	Retāk	--	--
	Aritmijas (tai skaitā bradikardija, ventrikulāra tahikardija un priekškambaru mirdzēšana)	--	Ļoti reti	--
	Miokarda infarkts	--	Ļoti reti	--
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	--	Bieži	--
	Hipotensija	Reti	Retāk	--
	Ortostatiska hipotensija	Retāk	--	--
	Vaskulīts	--	Ļoti reti	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Retāk	Ļoti reti	Retāk
	Elpas trūkums	--	Retāk	--
	Sāpes balsenes un rīkles daļā	Retāk	--	--
	Rinīts	--	Retāk	--
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā	Retāk	Bieži	Retāk
	Vēdera izejas pārmaiņas	--	Retāk	--
	Aizcietējums	Retāk	--	--
	Caureja	Retāk	Retāk	--
	Sausuma sajūta mutē	Retāk	Retāk	--
	Dispepsija	--	Retāk	--
	Gastrīts	--	Ļoti reti	--
	Smaganu hiperplāzija	--	Ļoti reti	--
	Slikta dūša	Retāk	Bieži	--
	Pankreatīts	--	Ļoti reti	--
	Vemšana	--	Retāk	--
	Zarnu angioedēma	--	--	Ļoti reti

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Izmainīti aknu funkcionālie testi, ieskaitot bilirubīna līmeņa paaugstināšanos asinīs	--	Ļoti reti*	Nav zināmi
	Hepatīts	--	Ļoti reti	--
	Intrahepātiska holestāze, dzelte	--	Ļoti reti	--
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	--	Retāk	--
	Angioneirotiskā tūska	--	Ļoti reti	Nav zināmi
	Bullozs dermatīts	--	--	Nav zināmi
	Eritēma	Retāk	--	--
	<i>Erythema multiforme</i>	--	Ļoti reti	--
	Eksantēma	Reti	Retāk	--
	Hiperhidroze	Reti	Retāk	--
	Fotosensibilizācijas reakcija	--	Retāk	--
	Nieze	Reti	Retāk	Nav zināmi
	Purpura	--	Retāk	--
	Izsitumi	Retāk	Retāk	Nav zināmi
	Ādas krāsas pārmaiņas	--	Retāk	--
	Nātrene un cita veida izsitumi	--	Ļoti reti	--
	Eksfoliatīvs dermatīts	--	Ļoti reti	--
	Stīvena-Džonsona sindroms	--	Ļoti reti	--
	Kvinkes tūska	--	Ļoti reti	--
	Toksiska epidermas nekrolīze	--	Nav zināmi	--
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Retāk	Retāk	--
	Muguras sāpes	Retāk	Retāk	--
	Locītavu pietūkšana	Retāk	--	--
	Muskuļu spazmas	Reti	Retāk	--
	Mialģija	--	Retāk	Nav zināmi
	Potīšu pietūkums	--	Bieži	--
	Smaguma sajūta	Reti	--	--
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs	--	--	Nav zināmi
	Urīnēšanas traucējumi	--	Retāk	--
	Niktūrija	--	Retāk	--
	Polakiūrija	Reti	Retāk	--
	Poliūrija	Reti	--	--
	Nieru mazspēja un darbības traucējumi	--	--	Nav zināmi

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Impotence	--	Retāk	--
	Erektilā disfunkcija	Reti	--	--
	Ginekomastija	--	Retāk	--
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Bieži	Retāk	--
	Diskomforts, savārgums	--	Retāk	--
	Nespēks	Bieži	Bieži	Retāk
	Sejas tūska	Bieži	--	--
	Pietvīkums, karstuma viļņi	Bieži	--	--
	Nekardiālas sāpes krūtīs	--	Retāk	--
	Tūska	Bieži	Bieži	--
	Perifēra tūska	Bieži	--	--
	Sāpes	--	Retāk	--
	Tūska, kas pēc piespiešanas veido bedrīti,	Bieži	--	--
Izmeklējumi	Paaugstināts kālija līmenis asinīs	--	--	Nav zināmi
	Ķermeņa masas palielināšanās	--	Retāk	--
	Ķermeņa masas mazināšanās	--	Retāk	--

* Galvenokārt saistīts ar holestāzi

Papildu informācija par kombināciju

Perifērā tūska, labi pazīstama amlodipīna blakusparādība, kopumā biežāk tika novērota pacientiem, kuri saņēma tikai amlodipīnu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma amlodipīna/valsartāna kombināciju. Dubultmaskētos kontrolētos klīniskajos pētījumos perifēras tūskas sastopamības biežums atkarībā no devas bija sekojošs:

% pacientu, kuriem novēroja perifēro tūska		Valsartāns (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipīns (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Vidējā perifērās tūskas sastopamība visām amlodipīna/valsartāna kombinācijas devām bija 5,1%.

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķām vielām (valsartānu vai amlodipīnu), var rasties arī, lietojot Dafiro, pat ja tās nav novērotas ar šo preparātu veiktos klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā.

Amlodipīns

<i>Bieži</i>	Miegainība, galvas reibšana, sirdsklauves, sāpes vēderā, slikta dūša, potīšu pietūkums.
<i>Retāk</i>	Bezmiegs, garastāvokļa svārstības (tostarp nemiers), depresija, tremors, disgeizija, ģibonis, hipoestēzija, redzes traucējumi (tostarp diplopija), dzinkstoņa ausīs, hipotensija, elpas trūkums, rinīts, vemšana, dispepsija, alopecija, purpura, ādas krāsas zudums, hiperhidroze, nieze, eksantēma, mialģija, muskuļu krampji, sāpes, urinācijas traucējumi, bieža urinācija, impotence, ginekomastija, sāpes krūtīs, savārgums, pieņemšanās svarā, svara zudums.
<i>Reti</i>	Apjukums.
<i>Ļoti reti</i>	Leikopēnija, trombocitopēnija, alerģiskas reakcijas, hiperglikēmija, hipertoniya, perifēra neiropātija, miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, ventrikulāra tahikardija un atriju fibrilācija), vaskulīts, pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija, hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis*, angioneirotiskā tūska, multiformā eritēma, nātrene, ekfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensibilizācija.
<i>Nav zināmi</i>	Toksiska epidermas nekrolīze.

* galvenokārt saistīts ar holestāzi

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

Valsartāns

<i>Nav zināmi</i>	Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, hematokrīta līmeņa pazemināšanās, neitropēnija, trombocitopēnija, kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, aknu funkcionālo rādītāju palielināšanās, tai skaitā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā, nieru mazspēja un funkciju traucējumi, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, angioneirotiskā tūska, mialģija, vaskulīts, paaugstināta jutība, tai skaitā seruma slimība.
-------------------	---

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

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

Retos gadījumos ir ziņots par nekardiogēnu plaušu tūska, kas ir amlodipīna pārdozēšanas sekas, kas var sākties vēlīni (24-48 stundas pēc zāļu lietošanas) un kuras dēļ var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Veicinoši faktori var būt agrīni reanimācijas pasākumi (tai skaitā šķidruma pārslodze) asinsrites un sirds izsviedes uzturēšanai.

Ārstēšana

Ja zāles ieņemtas nesen, var apsvērt vemšanas ierosināšanu vai kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana veseliem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos. Klīniski nozīmīgas Dafiro izraisītas hipotensijas gadījumā

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

Ne valsartānu, ne amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu; angiotenzīna II antagonisti, kombinācijas; angiotenzīna II antagonisti un kalcija kanālu blokatori, ATK kods: C09DB01

Dafiro apvieno divus antihipertensīvos līdzekļus ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: amlodipīns pieder pie kalcija antagonistu grupas, valsartāns pieder pie angiotenzīna II antagonistu grupas zālēm. Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā ietekme, samazinot asinsspiedienu vairāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Amlodipīns/Valsartāns

Amlodipīna un valsartāna kombinācija rada ar devu saistītu asinsspiediena samazināšanos terapeitisko devu diapazonā. Kombinācijas vienas devas antihipertensīvā ietekme saglabājas 24 stundas.

Placebo kontrolēti pētījumi

Vairāk nekā 1 400 hipertensijas slimnieku saņēma Dafiro reizi dienā divos placebo kontrolētos pētījumos. Tika iesaistīti pieaugušie ar vieglu vai vidēji smagu nekomplīcētu esenciālu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus ≥ 95 un < 100 mm Hg). Pacienti ar augstu kardiovaskulāro risku – sirds mazspēju, 1. tipa un slikti kontrolētu 2. tipa cukura diabētu un miokarda infarktu vai insultu anamnēzē pēdējā gada laikā – netika iekļauti.

Aktīvi kontrolēti pētījumi ar pacientiem, kuriem zāļu lietošana monoterapijā neizraisīja atbildreakciju

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar aktīvu vielu kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā pacientiem, kam asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt ar 160 mg valsartāna, konstatēja asinsspiediena normalizēšanos (minimālais diastoliskais asinsspiediens sēdus < 90 mm Hg pētījuma beigās) 75% pacientu, kas ārstēti ar amlodipīnu/valsartānu 10 mg/160 mg, un 62% pacientu, kas ārstēti ar amlodipīnu/valsartānu 5 mg/160 mg, salīdzinot ar 53% pacientu, kas turpināja lietot 160 mg valsartāna. Pievienojot 10 mg un 5 mg amlodipīna, konstatēja papildu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi 6,0/4,8 mm Hg un 3,9/2,9 mm Hg, salīdzinot ar pacientiem, kas turpināja lietot tikai 160 mg valsartāna.

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar aktīvu vielu kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā pacientiem, kam asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt ar 10 mg amlodipīna, konstatēja asinsspiediena normalizēšanos (minimālais diastoliskais asinsspiediens sēdus < 90 mm Hg pētījuma beigās) 78% pacientu, kas ārstēti ar amlodipīnu/valsartānu 10 mg/160 mg, salīdzinot ar 67% pacientu, kas turpināja lietot 10 mg amlodipīna. Pievienojot 160 mg valsartāna, konstatēja papildu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 2,9/2,1 mm Hg, salīdzinot ar pacientiem, kas turpināja lietot tikai 10 mg amlodipīna.

Dafiro pētīja arī ar aktīvu vielu kontrolētā pētījumā 130 hipertensijas slimniekiem ar vidējo diastolisko asinsspiedienu sēdus stāvoklī ≥ 110 mm Hg un < 120 mm Hg. Šajā pētījumā (sākotnējais asinsspiediens 171/113 mm Hg) Dafiro lietošanas shēma pa 5 mg/160 mg, titrējot devu līdz 10 mg/160 mg, samazināja asinsspiedienu sēdus stāvoklī par 36/29 mm Hg, salīdzinot ar 32/28 mm Hg, lietojot lizinoprilu/hidrohlortiazīdu 10 mg/12,5 mg un titrējot devu līdz 20 mg/12,5 mg.

Divos ilgstošos novērošanas pētījumos Dafiro ietekme saglabājas ilgāk nekā gadu. Pēkšņa Dafiro lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar strauju asinsspiediena palielināšanos.

Vecums, dzimums, rase vai ķermeņa masas indekss ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) neietekmē atbildreakciju pret Dafiro.

Dafiro nav pētīts nevienai citai pacientu populācijai, izņemot hipertensijas slimniekus. Valsartāns ir pētīts pacientiem ar pārciestu miokarda infarktu un sirds mazspēju. Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku, stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

Amlodipīns

Dafiro sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan nedihidropiridīna saistīšanās vietām. Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

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

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

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

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

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

Lietošana pacientiem ar hipertensiju

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

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (> 6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta

blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

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

Valsartāns

Valsartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs, spēcīgs un specifisks angiotenzīna II receptoru antagonists. Tas selektīvi ietekmē AT₁ apakštipa receptorus, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II ietekmi. Palielināts angiotenzīna II līmenis plazmā pēc AT₁ receptoru blokādes ar valsartānu var stimulēt nebloķētos AT₂ apakštipa receptorus, kas līdzsvaro AT₁ receptoru ietekmi. Valsartānam nepiemīt daļēja agonistiska ietekme uz AT₁ receptoriem un tam ir daudz lielāka (aptuveni 20 000 reīzu) afinitāte pret AT₁ receptoriem nekā pret AT₂ receptoriem.

Valsartāns nenomāc AKE, ko sauc arī par kinināzi II, kas pārvērš angiotenzīnu I par angiotenzīnu II un sadala bradikinīnu. Tā kā angiotenzīna II antagonistiem nav raksturīga ietekme uz AKE un bradikinīna vai P vielas iedarbības pastiprināšanās, tiem nav raksturīga arī saistība ar klepu. Klīniskos pētījumos, salīdzinot valsartānu ar AKE inhibitoru, sausa klepus sastopamība ar valsartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi ($p<0,05$) zemāka nekā ar AKE inhibitoru ārstētiem (attiecīgi 2,6% pret 7,9%). Klīniskā pētījumā ar pacientiem, kam anamnēzē ir sauss klepus AKE inhibitora terapijas laikā, 19,5% pētījuma dalībnieku, kas saņēma valsartānu, un 19,0% dalībnieku, kas saņēma tiazīdu diurētiku, radās klepus, salīdzinot ar 68,5% ar AKE inhibitoru ārstēto pacientu ($p<0,05$). Valsartāns nesaistās ar citiem hormonu receptoriem vai jonu kanāliem, kam ir zināma nozīme kardiovaskulārā regulācijā, un nebloķē tos.

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

Lielākai daļai pacientu pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas antihipertensīvā iedarbība sākas 2 stundu laikā, un maksimālais asinsspiediena kritums tiek sasniegts 4-6 stundu laikā. Antihipertensīvā iedarbība saglabājas 24 stundas pēc lietošanas. Atkārtotas lietošanas laikā maksimālo asinsspiediena samazinājumu ar kādu devu parasti sasniedz 2-4 nedēļu laikā, un tas saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Pēkšņa valsartāna lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar hipertensijas atjaunošanos vai citām nevēlamām klīniskām reakcijām.

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

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

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

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

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

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Linearitāte

Amlodipīnam un valsartānam piemīt lineāra farmakokinētika.

Amlodipīns/Valsartāns

Pēc iekšķīgas Dafiro lietošanas valsartāna un amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta attiecīgi 3 un 6-8 stundu laikā. Dafiro uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs valsartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot atsevišķu tablešu veidā.

Amlodipīns

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

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

Biotransformācija: aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem.

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

Valsartāns

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

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (jaunāki par 18 gadiem)

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

Gados veci cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Amlodipīns/Valsartāns

Blakusparādības, kas novērotas pētījumos ar dzīvniekiem ar iespējamu klīnisku nozīmi bija šādas: histopatoloģiskas kuņģa dziedzeru iekaisuma pazīmes novēroja žurku tēviņiem, ja iedarbība aptuveni 1,9 (valsartāns) un 2,6 (amlodipīns) reizes pārsniedza klīniskās devas – 160 mg valsartāna un 10 mg amlodipīna. Pie augstākas iedarbības konstatēja čūlas un erozijas kuņģa gļotādā gan mātītēm, gan tēviņiem. Līdzīgas pārmaiņas novēroja arī valsartāna monoterapijas grupā (iedarbība 8,5-11,0 reizes pārsniedz valsartāna klīnisko devu 160 mg).

Palielinātu nieru kanāliņu bazofīlijas/hialinizācijas, dilatācijas un cilindru sastopamību un smaguma pakāpi, kā arī intersticiālu limfocītu iekaisumu un arteriolu medijas hipertrofiju konstatēja, ja iedarbība 8-13 (valsartāns) un 7-8 (amlodipīns) reizes pārsniedza klīniskās devas 160 mg valsartāna un 10 mg amlodipīna. Līdzīgas pārmaiņas konstatēja valsartāna monoterapijas grupā (iedarbība 8,5-11,0 reizes pārsniedz valsartāna klīnisko devu 160 mg).

Embrija-augļa attīstības pētījumā ar žurkām palielinātu paplašinātu urīnvadu, krūšu kaula anomāliju un nepārkaulojušos priekšķepu falangu biežuma palielināšanos konstatēja, ja iedarbība aptuveni 12 (valsartāns) un 10 (amlodipīns) reizes pārsniedza klīniskās devas 160 mg valsartāna un 10 mg amlodipīna. Paplašinātus urīnvadus konstatēja arī valsartāna monoterapijas grupā (iedarbība 12 reizes pārsniedz klīniskās devas 160 mg valsartāna iedarbību). Šajā pētījumā konstatēja tikai nelielas toksicitātes pazīmes mātītei (mērens ķermeņa masas samazinājums). Konstatēja, ka līmenis bez ietekmes attiecībā uz attīstību bija 3 (valsartāns) un 4 (amlodipīns) reizes lielāks par klīnisko ietekmi (vērtējot pēc AUC).

Atsevišķiem savienojumiem mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības nav konstatētas.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksicitāte

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

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Karcinogenitāte, mutagenitāte

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, karcinogenitātes esamība šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Pētījumi par mutagenitāti neuzrādīja zāļu efektu ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

Valsartāns

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

Žurkām, lietojot maternālo toksisko devu (600 mg/kg/dienā) grūtniecības pēdējā trimestra un laktācijas periodā, pēcnācējiem tika konstatēta nedaudz samazināta dzīvildze, mazāks svara pieaugums un neliela attīstības aizkavēšanās (vēlāka ausu gliemežnīcu un ārējā dzirdes kanāla atvēršanās) (skatīt 4.6. apakšpunktu). Šīs žurkām izmantotās devas (600 mg/kg/dienā) apmēram 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m² (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas valsartāna devas (200 līdz 600 mg/kg ķermeņa masas) žurkām izraisīja sarkano asinsķermenīšu rādītāju (eritrocītu, hemoglobīna, hematokrīta) samazināšanos un nieru hemodinamikas izmaiņas (nedaudz palielinātu urīnvielas slāpekļa koncentrāciju asinīs un nieru urīnvadu hiperplāziju un bazofīliju tēviņiem). Šīs žurkām izmantotās devas (200 un 600 mg/kg/dienā) apmēram 6 un 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m² (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

A tipa krospovidons

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa.s)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 4000

Talks

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

A tipa krospovidons

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa.s)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 4000

Talks

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

A tipa krospovidons

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa.s)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 4000

Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Iepakojuma lielumi: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 vai 280 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 280 (4x70 vai 20x14) apvalkotās tabletes.

PVH/PVDH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā. Vienā blisterī ir 7, 10 vai 14 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielumi: 56, 98 vai 280 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes

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

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes

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

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 17. janvāris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 21. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja (-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

Nav piemērojama.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 80 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
280 apvalkotās tabletes
56x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
98x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
280x1 apvalkotās tabletes (viena deva)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/001	7 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/002	14 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/003	28 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/004	30 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/005	56 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/006	90 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/007	98 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/008	280 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/025	56x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
EU/1/06/371/026	98x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
EU/1/06/371/027	280x1 apvalkotās tabletes (viena deva)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 5 mg/80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 80 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/034	280 apvalkotās tabletes (4x70)
EU/1/06/371/037	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 5 mg/80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 80 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

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

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/034 280 apvalkotās tabletes (4x70)
EU/1/06/371/037 280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 5 mg/80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
280 apvalkotās tabletes
56x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
98x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
280x1 apvalkotās tabletes (viena deva)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/009	7 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/010	14 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/011	28 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/012	30 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/013	56 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/014	90 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/015	98 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/016	280 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/028	56x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
EU/1/06/371/029	98x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
EU/1/06/371/030	280x1 apvalkotās tabletes (viena deva)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 5 mg/160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/035	280 apvalkotās tabletes (4x70)
EU/1/06/371/038	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 5 mg/160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

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

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/035 280 apvalkotās tabletes (4x70)
EU/1/06/371/038 280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 5 mg/160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
280 apvalkotās tabletes
56x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
98x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
280x1 apvalkotās tabletes (viena deva)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/017	7 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/018	14 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/019	28 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/020	30 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/021	56 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/022	90 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/023	98 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/024	280 apvalkotās tabletes
EU/1/06/371/031	56x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
EU/1/06/371/032	98x1 apvalkotās tabletes (viena deva)
EU/1/06/371/033	280x1 apvalkotās tabletes (viena deva)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 10 mg/160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/036	280 apvalkotās tabletes (4x70)
EU/1/06/371/039	280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 10 mg/160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

Katra tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā) un 160 mg valsartāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

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

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/06/371/036 280 apvalkotās tabletes (4x70)
EU/1/06/371/039 280 apvalkotās tabletes (20x14)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dafiro 10 mg/160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes
Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes
Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes
amlodipinum/valsartanum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Dafiro un kādam nolūkam tās lieto

Dafiro tabletes satur divas vielas, ko sauc par amlodipīnu un valsartānu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu.

- Amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par “kalcija kanālu blokatoriem”. Amlodipīns aptur kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas savukārt aptur asinsvadu sašaurināšanos.
- Valsartāns pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”. Angiotenzīnu II sintezē organisms, un tas liek asinsvadiem sašaurināties, tādējādi palielinot asinsspiedienu. Valsartāns darbojas, bloķējot angiotenzīna II ietekmi.

Tas nozīmē, ka abas šīs vielas palīdz apturēt asinsvadu sašaurināšanos. Tādējādi asinsvadi atslābst un asinsspiediens pazeminās.

Dafiro lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušajiem, kam asinsvadu neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar amlodipīnu vai valsartānu.

2. Kas Jums jāzina pirms Dafiro lietošanas

Nelietojiet Dafiro šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret amlodipīnu vai jebkuriem citiem kalcija kanālu blokatoriem. Tas var ietvert niezi, ādas apsārtumu vai apgrūtinātu elpošanu.
- ja Jums ir alerģija pret valsartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums var būt alerģija, konsultējieties ar savu ārstu pirms Dafiro lietošanas.
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žults izvades sistēmas traucējumi, piemēram, aknu ciroze vai holestāze.
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Dafiro lietošanas labāk izvairīties, skatīt apakšpunktu “Grūtniecība”).
- ja Jums ir stipri pazemināts asinsspiediens (hipotensija).
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze) vai kardiogēns šoks (stāvoklis, kad Jūsu sirds nespēj piegādāt pietiekoši daudz asiņu ķermenim).

- ja Jums ir sirds mazspēja pēc miokarda infarkta.
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dafiro lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs esat slims (Jums ir vemšana vai caureja).
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi.
- ja Jums ir veikta nieres transplantācija vai ja Jums teikts, ka Jums ir nieru artēriju sašaurinājums.
- ja Jums ir stāvoklis, kas ietekmē virsnieru dziedzerus un ko sauc par “primāru hiperaldosteronismu”.
- ja Jums ir bijusi sirds mazspēja vai ir bijis miokarda infarkts. Uzmanīgi sekojiet Jūsu ārsta rekomendācijām par pirmās devas lietošanu. Jūsu ārsts var pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas.
- ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir sirds vārstuļu sašaurinājums (ko sauc par “aortas atveres vai mitrālu stenozi”) vai ka Jūsu sirds muskuļa biezums ir patoloģiski palielināts (ko sauc par “obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju”).
- ja Jums ir bijis pietūkums, īpaši sejas un rīkles citu zāļu (tai skaitā angiotenzīnu konvertējoša enzīma inhibitoru) lietošanas laikā. Ja Jums rodas šie simptomi, pārtrauciet Dafiro lietošanu un nekavējoties sazinieties ar Jūsu ārstu. Jūs nekad nedrīkst lietot Dafiro vēlreiz.
- ja pēc Dafiro lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Dafiro lietošanu pēc saviem ieskatiem.
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
 - aliskirēnu.

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

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Dafiro šādos gadījumos”.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Dafiro lietošanas.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Dafiro

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm:

- AKE inhibitori vai aliskirēns (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Dafiro šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- ja Jūs lietojat diurētikas (zāles, ko sauc arī par “urīndzenošajiem līdzekļiem”, kas palielina izdalītā urīna daudzumu);
- litijs (zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- kāliju saudzējoši diurētiskie līdzekļi, kālija papildterapija, kāliju saturoši sāls aizstājēji un citas vielas, kas var palielināt kālija līmeni;
- noteikts pretsāpju līdzekļu tips, tā saucamie nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) vai selektīvie ciklooksigenāzes - 2 inhibitori (COX - 2 inhibitori). Jūsu ārsts var arī pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas;

- pretkrampju līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons);
- divšķautņu asinszāle;
- nitroglicerīns un citi nitrāti vai citas vielas, ko sauc par “vazodilatatoriem”;
- zāles, ko lieto HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs);
- zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itraconazols);
- zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, eritromocīns, klaritromicīns, telitromicīns);
- verapamīls, diltiazēms (sirds zāles);
- simvastatīns (zāles, ko lieto, lai kontrolētu augstu holesterola līmeni);
- dantrolēns (infūzija, kuru lieto pie ķermeņa temperatūras krasām novirzēm no normas);
- takrolimu (lieto organisma imūnās reakcijas kontrolei, ļaujot organismam pieņemt transplantēto orgānu);
- zāles, ko lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu (ciklosporīns).

Dafiro kopā ar uzturu un dzerienu

Greipfrūtu un greipfrūtu sulu nedrīkst lietot uzturā cilvēkiem, kuri lieto Dafiro. Tas ir tāpēc, ka greipfrūts un greipfrūtu sula var izraisīt aktīvas vielas jeb amlodipīna līmeņa paaugstināšanos asinīs, kas, savukārt, var izraisīt neprognozējamu Dafiro asinsspiediena pazeminoša efekta pastiprināšanos.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šis medikaments var izraisīt reiboni. Tas savukārt var ietekmēt Jūsu spēju koncentrēties. Tāpēc, ja Jūs neesat pārliecināts, kā šīs zāles Jūs ietekmēs, nevadiet transportlīdzekļus, neapkalpoiet mehānismus, un neveiciet citas darbības, kuru veikšanai nepieciešama liela spēja koncentrēties.

3. Kā lietot Dafiro

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

Dafiro parastā deva ir viena tablete dienā.

- Ieteicams lietot medikamentu vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Norijiet tabletes, uzdzerot glāzi ūdens.
- Jūs varat lietot Dafiro kopā ar maltīti vai neatkarīgi no ēdienreizes. Nelietojiet Dafiro kopā ar greipfrūtu vai greipfrūtu sulu.

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

Nepārsniedziet parakstīto devu.

Dafiro un gados vecāki cilvēki (vecumā no 65 gadiem un vairāk)

Jūsu ārstam nepieciešams ievērot piesardzību palielinot devu.

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

Ja esat lietojis Dafiro vairāk nekā noteikts

Ja esat ieņēmis pārāk daudz Dafiro tablešu, vai kāds cits ir lietojis Jūsu tabletes, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Pārmērīgs šķidrums var uzkrāties plaušās (plaušu tūska), izraisot elpas trūkumu, kas var attīstīties 24-48 stundas pēc zāļu lietošanas.

Ja esat aizmirsis lietot Dafiro

Ja aizmirstat ieņemt šīs zāles, ieņemiet tās, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastā laikā. Tomēr ja gandrīz ir pienācis laiks lietot nākamo devu, nelietojiet izlaisto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Dafiro

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Dažas blakusparādības var būt būtiskas, un to gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:

Dažiem pacientiem radās šīs būtiskās blakusparādības. **Ja notiek kaut kas no tālāk minētā, nekavējoties pastāstiet par to ārstam:**

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem): alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, zems asinsspiediens (ģīboņa sajūta, neskaidra sajūta galvā).

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem): zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Citas Dafiro iespējamās blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem): gripai līdzīgi simptomi; aizlikts deguns, rīkles iekaisums un nepatīkama sajūta rīšanas laikā; galvassāpes; roku, plaukstu, kāju, potīšu vai pēdu pietūkums; nogurums; astēnija (vājums); piesarkums un siltuma sajūta sejā un/vai kaklā.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem): reibonis; slikta dūša un sāpes vēderā; sausa mute; miegainība; plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums; vertigo; paātrināta sirdsdarbība, tostarp sirdsklauves; reibonis, ceļoties stāvus; klepus; caureja; aizcietējums; ādas izsitumi, ādas apsārtums; locītavu pietūkums, muguras sāpes; sāpes locītavās.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem): trauksmes sajūta; troksnis ausīs; ģībonis; lielāks urīna daudzums nekā parasti vai izteiktāka vajadzība urinēt; nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju; smaguma sajūta; zems asinsspiediens ar tādiem simptomiem kā reibonis, neskaidra sajūta galvā; pastiprināta svīšana; ādas izsitumi pa visu ķermeni; nieze; muskuļu spazmas.

Ja kāda no reakcijām Jums izpaužas smagi, pastāstiet par to savam ārstam.

Blakusparādības, kas radušās tikai amlodipīna vai valsartāna lietotājiem, bet nav novērotas Dafiro lietotājiem vai novērotas biežāk:

Amlodipīns

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

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

Saņemti ziņojumi par sekojošām novērotām blakusparādībām. Sazinieties ar savu ārstu, ja kāda no tām Jums ir apgrūtināša vai nepāriet nedēļas laikā.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem): galvas reibšana, miegainība; sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība); pietvīkums, potīšu pietūkums (tūska); sāpes vēderā, slikta dūša.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem): garastāvokļa svārstības, nemiers, depresija, bezmiegs, trīsas, izmaiņas garšas sajūtā, ģībonis, sāpju sajūtas zudums; redzes traucējumi, dzirkstoņa ausīs; zems asinsspiediens; šķavas/ tekošs deguns, ko izraisa deguna gļotādas iekaisums (rinīts); gremošanas traucējumi, vemšana (slikta dūša); matu izkrišana, pastiprināta svīšana, niezoša āda, ādas krāsas maiņa; urinēšanas traucējumi, pastiprināta nepieciešamība urinēt naktīs, pastiprināts urinēšanas biežums; nespēja sasniegt erekciju, diskomforta sajūta vai krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, slikta pašsajūta, muskuļu sāpes, muskuļu krampji; pieņemšanās svarā vai svara zudums.

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

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem): samazināts balto asins šūnu skaits, samazināts trombocītu skaits, kas var izraisīt neparastus zilumus un asiņošanu (sarkano asins šūnu bojājums); paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija); smaganu pietūkums, vēdera uzpūšanās (gastrīts); aknu darbības traucējumi, aknu iekaisums (hepatīts), ādas dzeltēšana (dzelte), paaugstināti aknu enzīmu rādītāji, kas var ietekmēt dažus medicīniskos izmeklējumus; palielināts muskuļu sasprindzinājums; asinsvadu iekaisums, bieži ar izsitumiem uz ādas, paaugstināta jutība pret gaismu; traucējumi, kas apvieno stīvumu, trīsas un/ vai kustību traucējumus.

Valsartāns

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem): sarkano asins šūnu skaita samazināšanās asinīs, drudzis, infekcijas izraisīts kakla iekaisums vai čūlas mutē; negaidīti radusies asiņošana vai zilumi; paaugstināts kālija līmenis asinīs; izmainīti aknu testu rezultāti; pavājināta nieru darbība un stipri pavājināta nieru darbība; sejas un rīkles tūska; sāpes muskuļos; izsitumi, purpura krāsas plankumi; drudzis; nieze; alerģiskas reakcijas; pūslīši uz ādas (stāvokļa, ko sauc par bullozu dermatītu, pazīme).

Ja Jums rodas kāda no šīm reakcijām, nekavējoties informējiet ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Dafiro

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet Dafiro iepakojumu, kas ir bojāts vai bijis atvērts.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dafiro satur

Dafiro 5 mg/80 mg apvalkotās tabletes

Dafiro aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā) un valsartāns. Katra tablete satur 5 mg amlodipīna un 80 mg valsartāna.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; A tipa krospovidons; bezūdens koloidālais silīcija dioksīds; magnija stearāts; hipromeloze (aizvietošanas tips 2910 (3 mPa.s)); makrogols 4000; talks; titāna dioksīds (E171); dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Dafiro aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā) un valsartāns. Katra tablete satur 5 mg amlodipīna un 160 mg valsartāna.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; A tipa krospovidons; bezūdens koloidālais silīcija dioksīds; magnija stearāts; hipromeloze (aizvietošanas tips 2910 (3 mPa.s)); makrogols 4000; talks; titāna dioksīds (E171); dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg apvalkotās tabletes

Dafiro aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā) un valsartāns. Katra tablete satur 10 mg amlodipīna un 160 mg valsartāna.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; A tipa krospovidons; bezūdens koloidālais silīcija dioksīds; magnija stearāts; hipromeloze (aizvietošanas tips 2910 (3 mPa.s)); makrogols 4000; talks; titāna dioksīds (E171); dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Dafiro ārējais izskats un iepakojums

Dafiro 5 mg/80 mg tabletes ir apaļas un tumši dzeltenas ar "NVR" vienā pusē un "NV" otrā pusē. Aptuvenais izmērs: diametrs 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg tabletes ir ovālas un tumši dzeltenas ar "NVR" vienā pusē un "ECE" otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 14,2 mm (garums) x 5,7 mm (platums).

Dafiro 10 mg/160 mg tabletes ir ovālas un gaiši dzeltenas ar "NVR" vienā pusē un "UIC" otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 14,2 mm (garums) x 5,7 mm (platums).

Dafiro ir pieejams iepakojumos pa 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 vai 280 tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 4 iepakojumus pa 70 tabletēm vai 20 iepakojumus pa 14 tabletēm. Visi iepakojumi ir pieejami ar standarta blisteriem; papildus ir pieejami iepakojumi pa 56, 98 un 280 tabletēm ar perforētiem blisteriem ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.