

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita
Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 80 mg valsartan.

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita

Pillola safra skura, tonda miksija b'rita b'xifer imżerżaq, ittimbrata "NVR" fuq naħa u "NV" fuq l-oħra. Daqs approssimattiv: dijametru 8.20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Pillola safra skura, ovali miksija b'rita, ittimbrata "NVR" fuq naħa u "ECE" fuq l-oħra. Daqs approssimattiv: 14.2 mm (tul) x 5.7 mm (wisa').

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Pillola safra ċara, ovali miksija b'rita, ittimbrata "NVR" fuq naħa u "UIC" fuq l-oħra. Daqs approssimattiv: 14.2 mm (tul) x 5.7 mm (wisa').

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni li tkun għolja b'mod naturali.

Dafiro hu indikat għall-użu fl-adulti li jkollhom pressjoni għolja li ma tkunx kontrollata b'terapija ta' amlodipine jew valsartan mogħtija waħidhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Id-doża ta' Dafiro rakkomandata hija pillola waħda kuljum.

Dafiro 5 mg/80 mg jista' jingħata lill-pazjenti li ma jkollhomx pressjoni kontrollata tajjeb b'amlodipine 5 mg jew valsartan 80 mg waħidhom.

Dafiro 5 mg/160 mg jista' jingħata lill-pazjenti li ma jkollhomx pressjoni kontrollata tajjeb b'amlodipine 5 mg jew valsartan 160 mg waħidhom.

Dafiro 10 mg/160 mg jista' jingħata lill-pazjenti li ma jkollhomx pressjoni kontrollata tajjeb b'amlodipine 10 mg jew valsartan 160 mg waħidhom jew b'Dafiro 5 mg/160 mg.

Dafiro jista' jintuża ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Huwa rakkomandat li d-doži tal-komponenti (i.e. amlodipine u valsartan) ikunu miżjuda b'mod individwali qabel ma' tkun konsiderata l-bidla għal fuq doża-fissa kombinata. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn monoterapija għal kombinazzjoni b'doża fissa tista' tiġi konsiderata.

Għall-konvenjenza, pazjenti li qed jieħdu amlodipine u valsartan minn pilloli/kapsuli separati jistgħu jinqalbu għal Dafiro li fihom l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx dejta klinika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment renali qawwi. Dafiro M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-dożagġ għall-pazjenti li għandhom indeboliment renali ħafif għal moderat. Meta jkun hemm indeboliment renali moderat, ta' min jagħmel monitoraġġ tal-livelli ta' potsassju u kreatinina.

Indeboliment tal-fwied

Dafiro huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied qawwi (ara sezzjoni 4.3).

Għandha tintuża kawtela meta jingħata Dafiro lill-pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-fwied jew mard ta' imblokkar tal-marrara (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat mingħajr kolestaži, l-ogħla doża rakkomandata ta' valsartan hija 80 mg. Ma ġiex stabbilit reġim ta' dożagġ ta' amlodipine għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. Meta pazjenti eliġibbli bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.1) li għandhom indeboliment epatiku jinqalbu għal amlodipine jew Dafiro, għandha tintuża l-inqas doża disponibbli ta' amlodipine bħala monoterapija jew tal-komponent ta' amlodipine, rispettivament.

Pazjenti anzjani (età 65 sena jew aktar)

F'pazjenti anzjani, hija meħtieġa l-kawtela meta tkun qed tiżdied id-doża. Meta pazjenti eliġibbli anzjani bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.1) jinqalbu għal amlodipine jew Dafiro, għandha tintuża l-inqas doża disponibbli ta' amlodipine bħala monoterapija jew tal-komponent ta' amlodipine, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Dafiro fit-tfal ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Huwa rakkomandat li Dafiro jittiehed ma' ftit ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għad-derivati dihydropyridine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment tal-fwied qawwi, ċirrozi tal-marrara jew kolestaži.
- L-użu fl-istess hin ta' Dafirol ma' prodotti li jkun fihom aliskiren f'pazjenti b'diabet mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Pressjoni baxxa severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Imblokk tal-passaġġ ta' tfigħ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug (eż. kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva u stenosi aortika ta' grad għoli).
- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament instabbli wara infart mijokardjaku akut.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi kriżi ta' pressjoni għolja ma gietx stabbilita.

Tqala

L-antagonisti tar-Riċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs) m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm ma jkunx ikkunsidrat bħala meħtieġ li l-kura b'AIIRA titkompla, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandha tibiddlilhom il-kura kontra l-pressjoni għolja għal oħra alternattiva b'mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, kura b'AIIRAs għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Pazjenti nieqsa mis-sodium u/jew volum

Pressjoni baxxa eċċessiva dehret f'0.4% tal-pazjenti b'pressjoni għolja mingħajr kumplikazzjonijiet li kienet kurata b'Dafirol fi studji kontrollati bi placebo. F'pazjenti b'sistema ta' renin-angiotensin attivata (bħall-pazjenti nieqsa mill-melħ u/jew volum li qed jirċievu dozi ta' dijuretiċi għoljin) li qed jirċievu imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku. Qabel tibda l-kura b'Dafirol huwa rakkomandat li din tiġi korretta jew inkella jkun hemm sorveljanza medika mill-qrib meta tibda l-kura.

Jekk taqa' l-pressjoni b'Dafirol, il-pazjent għandu jitqiegħed mindud wiċċu 'l fuq u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni fil-vina b'ilma bil-melħ. Il-kura tista' titkompla meta l-pressjoni tkun stabbli.

Iperkalimja

L-użu fl-istess hin ma' sustanzi li fihom potsassju, dijuretiċi li-jfaddlu potsassju, sustanzi li jittieħdu flok il-melħ li fihom il-potsassju, jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jgħollu l-livelli ta' potsassju (eparina, eċċ) għandhom jintużaw bil-kawtela u b'monitoraġġ frekwenti tal-livelli ta' potsassju.

Stenozi ta' l-arterja renali

Dafirol għandu jintuża b'kawtela għall-kura tal-pressjoni għolja f'pazjenti b'stenozi unilaterali jew bilaterali ta' l-arterji renali jew stenozi ta' kilwa wahda minhabba li l-livelli ta' urea fid-demm u l-kreatinina fis-serum jistgħu jiżdiedu f'pazjenti bħal dawn.

Trapjant tal-kliwi

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza bl-użu ta' Dafirol f'pazjenti li riċentement hadu trapjant tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Valsartan, fil-parti l-kbira jiġi eliminat mhux mibdul permezz tal-bajl. F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtwila u l-valuri ta' AUC huma ogħla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma ġewx stabbiliti. Għandha ssir attenzjoni partikolari meta Dafirol jingħata lill-pazjenti li jsofru minn indeboliment hafif jew moderat jew mard ta' imblokkar tal-marrara.

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa moderat mingħajr kolestazi, l-ogħla doża rakkomandata ta' valsartan hija 80 mg.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-dożaġġ għall-pazjenti li għandhom indeboliment hafif għal moderat ($GFR > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Meta jkun hemm indeboliment renali moderat, ta' min jagħmel monitoraġġ tal-livelli ta' potsassju u kreatinina.

Pazjenti b'kondizzjoni primarja b'livelli għoljin ta' aldosterone

Pazjenti b'kondizzjoni primarja b'livelli għoljin ta' aldosterone m'għandhomx jiġu kurati b'valsartan li hu antagonist ta' angiotensin II peress li s-sistema ta' renin-angiotensin tagħhom hija effettwata mill-marda naturali.

Anġjoedima

Anġjoedima, inkluż nefha tal-laringi u tal-glottide, li jikkawżaw imblukkar tas-sistema tan-nifs u/jew nefha tal-wieċċ, tax-xofftejn, tal-faringi u/jew tal-ilsien, ġew irrappurtati f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura b'valsartan. Uħud minn dawn il-pazjenti kienu esperjenzaw anġjoedima bi prodotti mediċinali oħrajn, inkluż inibituri ta' ACE. Dafirol għandu jitwaqqaf minnufih f'pazjenti li jiżviluppaw anġjoedima, u m'għandux jerġa' jingħatalhom.

Anġjoedema intestinali

Ġiet irrappurtata anġjoedema intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II, inkluż valsartan (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti kellhom uġiġh addominali, dardir, remettar u dijarea. Is-sintomi għaddew wara l-waqfien tal-antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II. Jekk tiġi djanjostikata anġjoedema intestinali, valsartan għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm isseħħ riżoluzzjoni shiħa tas-sintomi.

Insuffiċjenza tal-qalb/infart postmijokardjaku

Bħala konsegwenza ta' l-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, tibdil fil-funzjoni renali tista' tkun mistennija f'indivdu li huma suxxettibli. F'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-qalb li jkollhom funzjoni renali li tiddependi mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, kura b' inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin kienet assoċjata ma' oligurja u/jew azotemja li tавvanza u (rarament) insuffiċjenza akuta renali u/jew mewt. Konsegwenzi simili kienu rappurtati b'valsartan. Evalwazzjonijiet ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb jew infart postmijokardjaku għandhom dejjem jinkludu valutazzjoni tal-funzjoni renali.

Fi studju fit-tul, kontrollat bi placebo (PRAISE-2) b'amlodipine f'pazjenti b'NYHA (Klassifikazzjoni ta' l-Assoċjazzjoni tal-Qalb Ta' New York) III u IV, insuffiċjenza tal-qalb b'etjoloġija mhux iskemika, amlodipine kien assoċjat ma' numru akbar ta' rapporti ta' edima fil-pulmun minkejja li ma kienx hemm differenza sinifikanti fin-numru ta' pazjenti li l-insuffiċjenza tal-qalb marret għall-aġġar meta mqabbla mal-placebo.

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jigu użati b'kawtela f'pazjenti b' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għaliex jistgħu iżidu r-riskju li jkun hemm avvenimenti kardjovaskulari u mwiet.

Stenożi tal-valv ta' l-aorta u mitrijali

Bħalma jiġri bis-sustanzi vażodilataturi l-oħrajn kollha, kawtela speċjali hi indikata f'pazjenti li jsofru minn stenożi tal-mitrija jew minn stenożi sinifikanti ta' l-aorta li mhijiex ta' grad għoli.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' ACE, ARBs jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, ARBs jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demm. Inibituri ta' ACE u ARBs m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Dafiro ma kienx studjat f'ebda popolazzjoni ta' pazjenti oħrajn apparti dawk li jsofru minn pressjoni għolja.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet komuni għall-kombinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ma' Dafiro u prodotti mediċinali oħrajn.

Li għandu jitqies bl-użu fl-istess ħin

Sustanzi oħrajn li jbaxxu l-pressjoni

Sustanzi oħrajn li jbaxxu l-pressjoni li jintużaw ta' spiss eż imblokkaturi tar-riċetturi alpha dijuretiċi u prodotti mediċinali oħrajn li jista' jkollhom effetti avversi li jbaxxu l-pressjoni (eż mediċini triċikliċi kontra d-depressjoni, imblokkaturi tar-riċetturi alpha għall-kura ta' iperplażja beninna tal-prostata) jistgħu jżidu l-effett kontra l-pressjoni għolja tal-kombinazzjoni.

Nuqqas ta' qbil marbut ma' amlodipine

Użu fl-istess ħin mhuwiex rakkomandat

Grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minħabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess ħin

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu fl-istess ħin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

Sustanzi li jinduċu CYP3A4 (sustanzi kontra l-konvulżjonijiet [eż carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone], rifampicin, Hypericum perforatum)

Malli jingħata flimkien ma' indutturi magħrufa ta' CYP3A4, il-konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plażma tista' tvarja. Għalhekk, il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata u

għandha titqies ir-regolamentazzjoni tad-doża kemm waqt kif ukoll wara l-medikazzjoni konkomitanti b'mod partikolari ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatin

L-għoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Dantrolene (infużjoni)

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-għoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rrakkomandat li l-għoti fl-istess hin ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermja malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermja malinna.

Tacrolimus

Hemm riskju ta' żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demem meta jingħata flimkien m' amlodipine. Sabiex tiġi evitata t-tossiċità ta' tacrolimus, l-għoti t' amlodipine f'pazjent ikkurat b' tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta' tacrolimus fid-demem u aġġustament fid-doża ta' tacrolimus meta jkun xieraq.

Li għandha titqies waqt l-użu fl-istess hin

Oħrajn

Fi studji kliniċi ta' interazzjoni, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ta' ciclosporin.

Nuqqas ta' qbil marbut ma' valsartan

L-użu fl-istess hin mhux rakkomandat

Lithium

Żiediet reversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità kienu rappurtati waqt li lithium kien qiegħed jingħata flimkien mal-inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin jew antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż valsartan. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' lithium fis-serum waqt li jkun qed jingħataw flimkien. Jekk jintuża wkoll diuretiku, ir-riskju ta' tossiċità b' lithium jaf jiżdied aktar b'Dafiro.

Dijuretiċi li jfaddlu potsassju, sustanzi ta' potsassju, sustanzi li jintużaw flok il-melħ u sustanzi oħra li jistgħu jgħollu l-livelli ta' potsassju

Jekk prodott mediċinali li jeffettwa l-livelli ta' potsassju se jkollu jiġi ordnat f'taħlita ma' valsartan, ahjar isir monitoraġġ tal-livelli ta' potsassju fil-plażma.

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

Mediċini anti-inflammatorji mhux sterojdi (NSAID's), inklużi inibituri silettivi COX-2, acetylsalicylic acid (>3 g/jum), u NSAID's mhux silettivi

Meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw fl-istess hin ma' NSAID's, jista' jidher jtnaqqas l-effett ta' kontra l-pressjoni għolja. Minbarra hekk, l-użu fl-istess hin ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAID's jista' jżid ir-riskju li l-funzjoni renali tiġi tniż u potsassju fis-serum jogħla. Għaldaqstant monitoraġġ tal-funzjoni renali fil-bidu tal-kura huwa rakkomandat, kif ukoll li l-pazjenti jkun idratat sew.

Inibituri tat-trasportatur tat-tehid (rifampicin, ciclosporin) jew trasportatur tal-effluss (ritonavir)

Ir-riżultati ta' studju *in vitro* bit-tessut tal-fwied tal-bniedem jindikaw li valsartan huwa substrat tat-trasportatur tat-tehid epatiku OATP1B1 u tat-trasportatur tal-effluss epatiku MRP2. L-għoti fl-istess hin ta' inibituri tat-trasportatur tat-tehid (rifampicin, ciclosporin) jew tat-trasportatur tal-effluss (ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni sistemika għal valsartan.

Imblokk doppju ta' RAAS b'ARBs, inibituri ta' ACE jew aliskiren

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, ARBs jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza ogħla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Oħrajn

L-użu ta' valsartan waħdu ma weriex nuqqas ta' qbil ta' sinifikat kliniku b'dawn is-sustanzi li ġejjin: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Amlodipine

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala umana ma ġietx stabbilita. Fi studji fuq l-annimali, ġie osservat effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'dożi għoljin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkunx hemm alternattiva iżjed sigura u meta l-marda nnifisha għorr riskju akbar għall-omm u għall-fetu.

Valsartan

L-użu ta' Antagonisti tar-Riċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs) mhuwhiex rakkomandat fl-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontraindikata fit-tieni u it-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
--

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni għal inibituri ACE waqt l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinetx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Fil-waqt li m'hemmx dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'Antagonisti tar-Riċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), riskji jixtiebhu jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta' prodott mediċinali. Sakemm kura b'AIIRA kontinwata hija ikkunsidrata essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw għal tqala għandhom jinqalbu għal kura alternattiva kontra l-pressjoni għolja li għandha profil ta' sigurtà stabbilit qhall-uzu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjustikata, il-kura b'AIIRAs għandha titwaqqaf mill-aktar fis possibli, u jekk approprjat, kura alternattiva għandha tinbeda.

Espożizzjoni għall-kura ta' AIIRA fit-tieni u it-tielet trimestri huwa magħruf li jinduci tossicità tal-fetu uman (funzjoni renali mnaqqsa, oligoidramnios, ittardjar ta' l-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossicità fit-trabi wara it-twelid (indeboliment renali, pressjoni baxxa, iperkalemia) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk kien hemm espożizzjoni għal AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rakkomandat jsir kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u l-kranju.

Trabi li ommhom ħadet AIIRAs għandhom jkun taħt osservazzjoni mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara wkoll sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Treddigh

Amlodipine jiġi eliminat fil-halib uman. Il-proporzjon tad-doża materna rċevuta mit-tarbija ġiet stmata f'firxa interkwartili ta' 3 – 7%, b'massimu ta' 15%. L-effett ta' amlodipine fuq it-trabi mhuwiex magħruf. M'hemm l-ebda taġħrif disponibbli dwar l-użu ta' Dafiro waqt it-treddigh, għalhekk Dafiro mhuwiex irrakkomandat u kuri alternattivi bi profili ta' sigurtà li huma stabbiliti aħjar waqt it-treddigh huma preferibbli, speċjalment meta jkun qed isir treddigh ta' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi fuq il-fertilità b'Dafiro.

Valsartan

Valsartan ma kellu l-ebda effetti avversi fuq il-prestazzjoni riproduttiva ta' firien irġiel jew nisa b'dozi orali ta' sa 200 mg/kg/kuljum. Din id-doża hija 6 darbiet oġhla mid-doża massima rrakkomandata fil-bniedem fuq bażi ta' mg/m² (kalkulazzjonijiet jassumu doża orali ta' 320 mg/kuljum u pazjent ta' 60-kg).

Amlodipine

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fl-istudju li sar fuq far wiehed, kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti li jsuqu karożzi jew iħaddmu magni waqt li jkunu qed jieħdu Dafiro għandhom iqisu li kultant jista' jkun hemm sturdament jew ghejja.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine jbatu minn sturdament, uġiġħ ta' ras, gheja jew dardir, il-hila ta' reazzjoni tista' tkun indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' Dafiro ġiet meqjusa f'ħames studji kliniċi kontrollati b'5,175 pazjent, li 2,613 minnhom irċewew valsartan kombinat ma' amlodipine. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin instabu li huwa l-aktar frekwenti jew l-aktar importanti jew qawwija: nasofaringite, influwenza, sensitività eċċessiva, uġiġħ ta' ras, sinkope, taqa' l-pressjoni kif tqum, edima, edima li titgħattan, edima tal-wiċċ, edima periferali, gheja, issir ruxxan, astenja u fawra.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi kienu klassifikati taht titli ta' frekwenzi bil-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza		
		Dafiro	Amlodipine	Valsartan
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nasofaringite	Komuni	--	--
	Influwenza	Komuni	--	--
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Emoglobina u ematokrit imnaqqs	--	--	Mhux magħruf
	Lewkopenija	--	Rari ħafna	--
	Newtopenija	--	--	Mhux magħruf
	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura	--	Rari ħafna	Mhux magħruf

Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija	--	Rari ħafna	--
	Iponatrimija	Mhux komuni	--	--
Disturbi psikjatriċi	Dipressjoni	--	Mhux komuni	--
	Ansjetà	Rari	--	--
	Insomnja/disturbi fl-irqad	--	Mhux komuni	--
	Tibdil kbir fil-burdata	--	Mhux komuni	--
	Konfużjoni	--	Rari	--
Disturbi fis-sistema nervuża	Koordinazzjoni mhux normali	Mhux komuni	--	--
	Sturdament	Mhux komuni	Komuni	--
	Sturdament mal-waqqaf	Mhux komuni	--	--
	Disgewżja	--	Mhux komuni	--
	Sindrome ekstrapiramidali	--	Mhux magħruf	--
	Uġiġħ ta' ras	Komuni	Komuni	--
	Iper-tonja	--	Rari ħafna	--
	Parestesija	Mhux komuni	Mhux komuni	--
	Newropatija periferali, newropatija	--	Rari ħafna	--
	Ħedla tan-nghas	Mhux komuni	Komuni	--
	Sinkope	--	Mhux komuni	--
	Tregħid	--	Mhux komuni	--
	Ipoestesija	--	Mhux komuni	--
Disturbi fl-ġhajnejn	Disturb fil-vista	Rari	Mhux komuni	--
	Indeboliment fil-vista	Mhux komuni	Mhux komuni	--

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Tinnitus	Rari	Mhux komuni	--
	Vertigo	Mhux komuni	--	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni	Komuni	--
	Sinkope	Rari	--	--
	Takikardija	Mhux komuni	--	--
	Arritmiji (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikulu, u fibrillazzjoni tal-atriju)	--	Rari hafna	--
	Infart mijokardijaku	--	Rari hafna	--
Disturbi vaskulari	Fwawar	--	Komuni	--
	Pressjoni baxxa	Rari	Mhux komuni	--
	Pressjoni baxxa mal-waqqaf	Mhux komuni	--	--
	Vaskulite	--	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Soghla	Mhux komuni	Rari hafna	Mhux komuni
	Qtugħ ta' nifs	--	Mhux komuni	--
	Ugħigh fil-faringi u l-laringi	Mhux komuni	--	--
	Rinite	--	Mhux komuni	--
Disturbi gastrointestinali	Skumdità fl-addome, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
	Tibdil fid-drawwa tal-ippurġar	--	Mhux komuni	--
	Stitikezza	Mhux komuni	--	--
	Dijarea	Mhux komuni	Mhux komuni	--
	Ħalq xott	Mhux komuni	Mhux komuni	--
	Dispepsja	--	Mhux komuni	--
	Gastrite	--	Rari hafna	--
	Iperplasja tal-ħniek	--	Rari hafna	--
	Dardir	Mhux komuni	Komuni	--
	Pankreatite	--	Rari hafna	--
	Rimettar	--	Mhux komuni	--
	Anġjoedema intestinali	--	--	Rari hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, inkluż żieda fil-bilirubin fid-demem	--	Rari hafna*	Mhux maghruf
	Epatite	--	Rari hafna	--
	Kolestazi ġol-fwied, suffeġra	--	Rari hafna	--

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	--	Mhux komuni	--
	Anġjoedima	--	Rari ħafna	Mhux magħruf
	Dermatite bl-imsiemer	--	--	Mhux magħruf
	Eritema	Mhux komuni	--	--
	Eritema multiformi	--	Rari ħafna	--
	Eksantema	Rari	Mhux komuni	--
	Iperidroži	Rari	Mhux komuni	--
	Reazzjonijiet ta' fotosensittività	--	Mhux komuni	--
	Ħakk	Rari	Mhux komuni	Mhux magħruf
	Purpura	--	Mhux komuni	--
	Raxx	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
	Telf ta' kulur fil-ġilda	--	Mhux komuni	--
	Urtikarja u forom oħrajn ta' raxx	--	Rari ħafna	--
	Dermatite esfoljattiva	--	Rari ħafna	--
	Sindrome ta' Stevens-Johnson	--	Rari ħafna	--
	Edima ta' Quincke	--	Rari ħafna	--
	Nekroliżi Epidermali Tossika	--	Mhux magħrufa	--
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Mhux komuni	Mhux komuni	--
	Uġiġħ fid-dahar	Mhux komuni	Mhux komuni	--
	Nefha fil-ġogi	Mhux komuni	--	--
	Spazmi fil-muskoli	Rari	Mhux komuni	--
	Mijaġġja	--	Mhux komuni	Mhux magħruf
	Nefha fl-ġħaksa	--	Komuni	--
	Sensazzjoni ta' toqol	Rari	--	--
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Żieda ta' kreatinina fid-demm	--	--	Mhux magħruf
	Disturb fl-ġħamil tal-awrina	--	Mhux komuni	--
	Nokturja	--	Mhux komuni	--
	Pollakijurja	Rari	Mhux komuni	--
	Poliurja	Rari	--	--
	Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliwi	--	--	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema	Impotenza	--	Mhux komuni	--

riproduttiva u fis-sider	Disfunzjoni tal-erezzjoni	Rari	--	--
	Ġinekomastja	--	Mhux komuni	--
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	Komuni	Mhux komuni	--
	Skumdità, telqa tal-ġisem	--	Mhux komuni	--
	Għeja kbira	Komuni	Komuni	Mhux komuni
	Edima fil-wiċċ	Komuni	--	--
	Fwawar, fwawar tal-menopawsa	Komuni	--	--
	Ugħigh fis-sider mhux ġej mill-qalb	--	Mhux komuni	--
	Edima	Komuni	Komuni	--
	Edima periferali	Komuni	--	--
	Ugħigh	--	Mhux komuni	--
	Edima li tħaffer	Komuni	--	--
Investigazzjonijiet	Żieda fil-potassju fid-demm	--	--	Mhux magħruf
	Żieda fil-piż	--	Mhux komuni	--
	Tnaqqis fil-piż	--	Mhux komuni	--

* Konsistenti l-aktar ma' kolestasi

Aktar tagħrif dwar il-kombinazzjoni

Edima periferali, effett sekondarju magħruf ta' amlodipine, kien osservat b'mod ġenerali b'frekwenza aktar baxxa f'pazjenti li rċewew il-kombinazzjoni amlodipine/valsartan milli f'dawk li rċewew amlodipine waħdu. Fi provi kliniċi double-blind b'kontroll, l-edima periferali li seħħet mad-doża kienet kif ġej:

% ta' pazjenti li kellhom edima periferali		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (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

Il-medja ta' l-edima periferali li seħħet, meqjusa b'mod ugwali fil-medda tad-dożi kollha kienet 5.1% bil-kombinazzjoni amlodipine/valsartan.

Aktar tagħrif dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rappurtati qabel b'wieħed mill-komponenti (amlodipine jew valsartan) jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi b'Dafiro ukoll, anki jekk ma dehrux waqt il-provi kliniċi jew waqt il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Amlodipine

Komuni

Ngħas, sturdament, palpitazzjonijiet, ugħigh addominali, dardir, nefħa fl-għekiesi.

<i>Mhux komuni</i>	Nuqqas ta' rqaq, bidliet fil-burdata (fosthom ansjetà), dipressjoni, tregħid, disgewżja, sinkope, ipoestesija, disturb viżwali (fosthom diplopja), żanżin tal-widnejn, pressjoni baxxa, dispneja, rinite, rimettar, dispepsja, alopeċja, purpura, tidnis tal-ġilda, iperidrosi, ħakk, exanthema, uġiġh fil-muskoli, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġh, disturb fl-ġhamil tal-awrina, żieda fil-frekwenza tal-awrina, impotenza, ginekomastja, uġiġh fis-sider, astenja, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż.
<i>Rari</i>	Konfużjoni.
<i>Rari ħafna</i>	Lewkoċitopenija, tromboċitopenija, reazzjonijiet allergiċi, iperglicemija, ipertonija, newropatija periferali, infart mijokardijaku, aritmija (fosthom bradikardija, takikardija ventrikolari u fibrillazzjoni atriġali), vaskulite, pankreatite, gastrite, iperplasija ġiŋġivali, epatite, suffeġra, żieda fl-enzimi tal-fwied*, anġjoedema, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, sindrome ta' Stevens-Johnson, edema ta' Quinke, fotosensittività.
<i>Mhux magħrufa</i>	Nekroliżi Epidermali Tossika

* konsistenti l-aktar ma' kolestasi

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Valsartan

<i>Mhux magħruf</i>	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematocrit, newtopenja, tromboċitopenja, żieda fil-potsassju tas-serum, żieda fil-valuri tal-funzjoni tal-fwied inkluż żieda fil-bilirubin tas-serum, insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi, livell oġħla ta' kreatinina fis-serum, anġjoedima, majalġja, vaskulite, sensittività eċċessiva inkluż mard tas-serum.
---------------------	---

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemmx esperjenza ta' doża eċċessiva b'Dafiro. L-aktar sintomu ta' doża eċċessiva b'valsartan hija pressjoni baxxa li tinħass bil-qawwa flimkien ma' sturdament. Doża eċċessiva b'amlodipine tista' twassal għal ważodilatazzjoni periferali eċċessiva u, possibilmint, *reflex* takikardja. Pressjoni sistemika baxxa ħafna li tista' ddum, inkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienu rrapurtati b'amlodipine.

Edima pulmonari mhix kardjoġenika rarament ġiet rapportata bħala konsegwenza ta' doża eċċessiva t'amlodipine li tista' timmanifesta b'bidu tardiv (24-48 siegħa wara t-teħid) u tkun teħtieġ sostenn ventilatorju. Miżuri risuxxettivi bikrija (li jinkludu eċċess ta' fluwidi) biex iżżomm perfużjoni u żbokk kardijaku jistgħu jkun fatturi preċipitattivi.

Kura

Jekk id-doża tkun għada kif ittiehdet, il-pazjent jista' jew jiġi mġieġhel jirremetti jew issirlu lavanda gastrika. L-użu ta' faħam attiv f'voluntiera b'saħħithom eżatt wara jew sa sagħtejn wara li tkun ittiehdet doża ta' amlodipine intweriet li naqset b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine. Meta taqa l-pressjoni b'Dafiro b'mod li jkun hemm sintomi kliniċi, għandu jkun hemm support għall-qalb, inklużi monitoraġġ frekwenti tal-funzjoni tal-qalb u tas-sistema respiratorja, jittellgħu d-driegħ, u għandha ssir attenzjoni għall-volum ta' fluwidi li jiċċirkolaw u l-volum ta' awrina. Mediċina li ddejjaq il-vini tista' tgħin sabiex jiġi ristabilit it-ton tal-vini u l-pressjoni tad-dem, sakemm ma jkunx hemm

kontra-indikazzjoni għall-użu tagħha. Calcium gluconate mogħti minn ġol vina jista' jgħin biex ireġġa' lura l-effetti ta' l-imblukkar tal-kanali tal-calcium.

Kemm valsartan u amlodipine mhux probabbli li jitnehhew bid-dijalisi tad-demmm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin; antagonisti ta' angiotensin II, kombinazzjonijiet; antagonisti ta' angiotensin II u imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju, Kodiċi ATC: C09DB01

Dafiro jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja ma' mekkaniżmi kumplimentari sabiex tkun kontrollata l-pressjoni tad-demmm f'pazjenti b'pressjoni għolja naturali: amlodipine huwa membru ta' klassi li huma antagonisti ta' calcium u valsartan ta' klassi ta' mediċini li huma antagonisti ta' angiotensin II. Il-kombinazzjoni ta' dawn iż-żewġ sustanzi twassal għal effett kontra l-pressjoni għolja addittiv, b'mod li l-pressjoni titbaxxa aktar milli kieku jingħataw il-mediċini waħidhom.

Amlodipine/Valsartan

Il-kombinazzjoni ta' amlodipine ma' valsartan twassal għal tnaqqis addittiv fil-pressjoni tad-demmm li huwa marbut mad-doża fil-medda tad-doża terapewtika tiegħu. L-effett kontra l-pressjoni għolja b'doża waħda tal-kombinazzjoni dam jippersisti għal 24 siegħa.

Provi kkontrollati bi placebo

Il fuq minn 1,400 pazjent irċevew Dafiro darba kuljum f'żewġ provi kkontrollati bi placebo. Adulti bi pressjoni għolja naturali mingħajr komplikazzjonijiet, hafifa għal moderata (medja tal-pressjoni tad-demmm dijastolika waqt li jkunu bilqiegħda ≥ 95 u < 110 mmHg) kienu reklatati. Pazjenti b'riskji kardjovaskulari għoljin – insuffiċjenza tal-qalb, dijabete tat-tip I u dijabete tat-tip II li mhix kontrollata u pazjenti li xi darba kellhom infart mijokardijaku jew attakk ta' puplesija fl-ahħar sena – kienu esklużi.

Provi kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti li ma wiegħbux għal monoterapija

Prova f'hafna ċentri, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bl-attiv, bi grupp parallel wasslet għal pressjoni tad-demmm normali (il-pressjoni ta' bilqiegħda l-aktar baxxa kienet < 90 mmHg fl-ahħar tal-prova) f'pazjenti li ma kienux kontrollati sew b'valsartan 160 mg f'75% tal-pazjenti kurati b'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg u 62% tal-pazjenti kurati b'amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg, imqabbla ma' 53% tal-pazjenti li baqgħu fuq valsartan 160 mg. Meta ingħata wkoll amlodipine 10 mg u 5 mg kien hemm aktar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika ta' 6.0/4.8 mmHg u 3.9/2.9 mmHg, rispettivament imqabbla ma' pazjenti li baqgħu fuq valsartan 160 mg waħdu.

Prova f'hafna ċentri, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bl-attiv, bi grupp parallel wasslet għal pressjoni tad-demmm normali (il-pressjoni ta' bilqiegħda l-aktar baxxa kienet < 90 mmHg fl-ahħar tal-prova) f'pazjenti li ma kienux kontrollati sew b'amlodipine 10 mg f'78% tal-pazjenti kurati b'amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg, imqabbla ma' 67% tal-pazjenti li baqgħu fuq amlodipine 10 mg. Meta ingħata wkoll valsartan 160 mg kien hemm aktar tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm sistolika/dijastolika ta' 2.9/2.1 mmHg meta imqabbla ma' pazjenti li baqgħu fuq amlodipine 10 mg waħdu.

Dafiro kien studjat ukoll fi studju kkontrollat bl-attiv ta' 130 pazjent bi pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika bilqiegħda medja ≥ 110 mmHg u < 120 mmHg. F'dan l-istudju (il-linja bażi tal-pressjoni tad-demmm kienet 171/113 mmHg), b'reġimen ta' Dafiro ta' 5 mg/160 mg miżjuda għal 10 mg/160 mg naqqset il-pressjoni tad-demmm ta' bilqiegħda b'36/29 mmHg meta imqabbla ma' 32/28 mmHg b'reġimen ta' lisinopril/hydrochlorthiazide 10 mg/12.5 mg miżjuda għal 20 mg/12.5 mg.

F'żewġ studji follow-up fit-tul, l-effett ta' Dafirol inżamm għal aktar minn sena waħda. Meta Dafirol twaqqaf f'daqqa, ma kienx hemm żieda f'daqqa tal-pressjoni tad-demm.

L-eż, sess, razza jew l-indiċi tal-massa tal-ġisem ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) ma kellhomx effett fuq irrispons għal Dafirol.

Dafirol ma kienx studjat f'ebda popolazzjoni ta' pazjenti apparti dawk li jbatu minn pressjoni għolja. Valsartan kien studjat f'pazjenti li kienu sofrew minn infart mijokardijaku u insuffiċjenza tal-qalb. Amlodipine kien studjat f'pazjenti li jsofru minn angina kronika stabbli, angina vażospastika u mard ta' l-arterja koronarja dokumentat b'angiografija.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f'Dafirol jinibixxi id-dhul mill-membrana ta' joni ta' calcium fil-muskoli tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkanizmu ta' l-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassant fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demm. Tagħrif sperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumhiex dihydropyridine. Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' calcium barra miċ-ċelluli għal ġo fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine inaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għall-tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demm kemm meta l-pazjent ikun mindud kif ukoll wieqaf. Dawn it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ma jkunux akkompanjati b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaggi fuq tul ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni diretta bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effett f'kemm pazjenti żgħażaġh kif ukoll dawk anzjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-resistenza fil-vini renali u żieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-frazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'mediċini oħra li jinblukkaw il-kanali tal-calcium, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serhan u waqt l-eżerċizzju (jew mixi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine wrew b'mod ġenerali żieda żgħira fl-indiċi kardijaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji imodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ingħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ingħata ma' *beta blockers* fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sino-atrijali jew tal-passaġġ atrijsventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ingħata flimkien ma' *beta blockers* lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri ta' l-elektrokardjogramma.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomizzat u *double-blind* ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' dawk ta' dijuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomizzati u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (> 6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%),

dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien taħlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardjaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' taħlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% kontra 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p < 0.001$). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Valsartan

Valsartan huwa sustanza attiva meta jittiehed mill-ħalq, potenti u jaħdem bħala antagonist speċifiku tar-riċettur ta' angiotensin II. Jaħdem b'mod silettiv fuq ir-riċettur tas-sottotip AT₁, li huwa risponsabbli mill-effetti magħrufa ta' angiotensin II. Iz-żieda fil-livelli ta' angiotensin II fil-plażma li sseħħ meta valsartan jinblokka r-riċetturi AT₁ tista' tistimula r-riċettur tas-sottotip AT₂, li milli jidher għandu l-effett oppost għal dak tar-riċettur AT₁. Valsartan ma jidhirx li għandu effett parzjali ta' agonist tar-riċettur AT₁ u għandu affinità ħafna akbar (b'madwar 20,000 darba) għar-riċettur AT₁ milli għar-riċettur AT₂.

Valsartan ma jaħdimx bħala impeditur ta' ACE, magħruf ukoll bħala kininase II, li jaqleb angiotensin I f'angiotensin II u jkisser bradykinin. Peress li m'għandux effett fuq ACE u ma jqawwix lil bradykinin jew is-sustanza P, antagonisti ta' angiotensin II mhux probabbli li jwasslu għas-sogħla. Fi provi kliniċi fejn valsartan kien imqabbell ma' impedituri ACE, il-pazjenti kurati b'valsartan kellhom frekwenza anqas b'mod sinifikanti ($p < 0.05$) ta' sogħla xotta minn dawk kurati b'impedituri ACE (2.6% kontra 7.9% rispettivament). Fi prova klinika b'pazjenti li kienu sofrew minn sogħla xotta waqt terapija b'impeditur ACE, 19.5% tal-pazjenti tal-prova li kienu qed jirċievu valsartan u 19.0% ta' dawk li kienu qed jirċievu dijuretiċi thiazide kellhom sogħla, imqabbla ma' 68.5% ta' dawk ikkurati b'impedituri ACE ($p < 0.05$). Valsartan la jintrabat ma' u lanqas jinblokka riċetturi ta' ormoni oħrajn jew kanali ta' joni magħrufin għall-importanza tagħhom fir-regolazzjoni kardjovaskulari.

L-għotja ta' valsartan lill-pazjenti li jsufri minn pressjoni għolja twassal għal waqa' fil-pressjoni tad-demmm mingħajr ma jkun hemm effett fuq ir-rata tal-polz.

F'ħafna pazjenti, wara l-għotja ta' doża waħda mill-ħalq, l-attività kontra l-pressjoni għolja tibda fi żmien sagħtejn, u l-pressjoni tad-demmm tinżel l-aktar fi żmien 4-6 sigħat. L-effett kontra l-pressjoni għolja jibqa jippersisti sa 24 siegħa minn meta jingħata. Meta jittiehed b'mod regolari, il-pressjoni tad-demmm taqa' l-aktar b'kwalunkwe doża li tingħata fi żmien 2-4 ġimgħat u tibqa tinżamm waqt terapija fit-tul. Meta valsartan jitwaqqaf f'daqqa, il-pressjoni ma terġax titla' b'effett *rebound* u ma jkunx hemm effetti avversi kliniċi oħrajn.

Oħrajn: imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] u VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' ARB.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija diabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li għet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-

kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u ARBs oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u ARBs m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika (ara sezzjoni 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew ARB f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Linearità

Amlodipine u valsartan għandhom farmakokinetiċi linjari.

Amlodipine/Valsartan

Wara li Dafiro jittiehed mill-ħalq l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' valsartan u amlodipine jintlaħqu fi 3 u 6-8 sigħat, rispettivament. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Dafiro huma ekwivalenti għal bijodisponibilità ta' valsartan u amlodipine meta jingħataw bħala pilloli waħidhom.

Amlodipine

Assorbiment: Wara li jittiehdu mill-ħalq dozi terapewtiċi ta' amlodipine waħdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine jilħqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il-sieġha. Il-bijodisponibilità assoluta kienet kalkulata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibilità ta' amlodipine mhiex effettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni: Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine wrew li madwar 97.5% tal-mediċina li tkun qed tiċċirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni: Amlodipine huwa metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi.

Eliminazzjoni: L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 sieġha. Livelli fil-plażma jilħqu stat fiss wara l-ġhotja kontinwa ta' 7-8-jiem. Għaxra fil-mija ta' amlodipine originali u 60% tal-metaboli ta' amlodipine jitneħħew fl-awrina.

Valsartan

Assorbiment: Wara li valsartan jittiehed waħdu mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet ta' valsartan fil-plażma jilħqu l-quċċata tagħhom f'2-4 sigħat. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta hija 23%. L-ikel inaqqas l-esponiment (kif imkejjel bl-AUC) għal valsartan b'madwar 40% u l-quċċata tal-konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) b'madwar 50%, għalkemm wara 8 sigħat minn meta jkunu ħadu d-doża, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' valsartan ikunu simili kemm fil-gruppi li jkunu kielu kif ukoll dawk li jkunu sajjmin. Madankollu, dan it-tnaqqis fl-AUC ma jurix tnaqqis klinikament sinifikanti fl-effett terapewtiku, u għalhekk valsartan jista' jingħata bl-ikel jew mingħajr ikel.

Distribuzzjoni: Il-volum ta' distribuzzjoni ta' valsartan fi stat fiss wara li jinghata ġol-vina huwa madwar 17-il litru, li jindika li valsartan ma jinfirixx b'mod estensiv fit-tessuti. Valsartan jintrabat b'mod qawwi mal-proteini tas-serum (94-97%), l-aktar ma' l-albumina tas-serum.

Bijotrasformazzjoni: Valsartan ma jiġix mibdul b'mod estensiv peress li 20% tad-doża biss tiġi rkuprata bħala metaboli. Fil-plażma kien identifikat metabolu hydroxy f'koncentrazzjonijiet baxxi (anqas minn 10% ta' l-AUC ta' valsartan). Dan il-metabolu m'għandux attività farmakoloġika.

Eliminazzjoni: Valsartan juri kinetiki ta' thassir multi-esponenzjali ($t_{1/2\alpha} < 1$ h $t_{1/2\beta}$ madwar 9 h). Valsartan jitneħħa l-aktar ma' l-ippurgar (madwar 83% tad-doża) u fl-awrina (madwar 13% tad-doża), l-aktar bħala l-medicina mhux mibdula. Wara li jinghata ġol-vina, it-tneħħija ta' valsartan minn ġol-plażma hija madwar 2 l/h u t-tneħħija renali hija 0.62 l/h (madwar 30% tat-tneħħija totali). Il-half life ta' valsartan hija 6 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18-il sena)

M'hemmx tagħrif farmakokinetiku fil-popolazzjoni pedjatrika.

Anzjani (età minn 65 sena 'l fuq)

Il-hin li jdumu biex jintlaħqu l-quċċati talkoncentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma huma simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija ta' amlodipine għandha t-tendenza li tonqos, li tikkawża żiediet fl-erja taħt il-kurva (AUC) u l-half life ta' l-eliminazzjoni. Il-medja ta' l-AUC sistemiku ta' valsartan ikun 70% oġhla fl-anzjani milli fiż-żgħażaġh, għaldaqstant hija meħtieġa l-kawtela meta tkun qed tiżdied id-doża.

Indeboliment renali

Il-farmakokinetiki ta' amlodipine mhumiex effettwati b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali. Kif mistenni minn sustanza li t-tneħħija renali tagħha tgħodd biss mat-30% tat-tneħħija totali mill-plażma, m'hemmx korrelazzjoni bejn il-funzjoni renali u l-esponiment sistemiku għal valsartan.

Indeboliment tal-fwied

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata ħafna. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandhom tneħħija ta' amlodipine imnaqqsqa li tirriżulta f'żieda ta' madwar 40-60% fl-AUC. Il-medja ta' l-esponiment (imkejla bil-valuri ta' l-AUC) għal valsartan f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied ħafif għal moderat, hija d-doppju ta' dik f'voluntiera b'saħħithom (abbinati bl-età, sess u piż tal-ġisem). Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'mard tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Amlodipine/Valsartan

Reazzjonijiet avversi li dehru fi studji b'annimali li jistgħu jkollhom rilevanza klinika kienu kif ġej: Sinjali istopatoloġici ta' infjammazzjoni ta' l-istonku glandulari dehru f'firien maskili b'esponimenti ta' madwar 1.9 (valsartan) u 2.6 (amlodipine) -il darba d-doži kliniċi ta' 160 mg valsartan u 10 mg amlodipine. B'doži oġhla kien hemm ulċerazzjonijiet u tmermir tal-mukoża ta' l-istonku f'annimali kemm femminili kif ukoll maskili. Bidliet simili dehru anki fil-grupp ta' valsartan waħdu (esponimenti ta' 8.5-11.0-il darba d-doża klinika ta' 160 mg valsartan).

Żieda fin-numru ta' każijiet u severità ta' bażofilja/ *hyalinisation* tubulari renali, dilazzjoni u kasts, kif ukoll infjammazzjoni b'limfoċiti fl-interstizzju u ipertrofija ta' l-arterjola medjali instabu b'esponimenti ta' 8-13 (valsartan) u 7-8 (amlodipine) drabi d-doži kliniċi ta' 160 mg valsartan u 10 mg amlodipine. Bidliet simili instabu fil-grupp ta' valsartan waħdu (esponiment 8.5-11.0-il darba d-doża klinika ta' 160 mg valsartan).

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' l-embriju-fetu tal-far, kien hemm numru akbar ta' uretri mwessa', sternebre malformati, u l-falangi tas-sieq bid-dwiefer ta' quddiem minghajr għadam kienu nnutati b'esponimenti ta' madwar 12-il darba (valsartan) u 10 darbiet (amlodipine) id-doži kliniċi ta' 160 mg valsartan u 10 mg amlodipine. Uretri imwassa' instabu wkoll fil-grupp ta' valsartan waħdu (esponiment 12-il darba d-doža klinika ta' 160 mg valsartan). Fl-omm kien hemm biss sinjali żgħar ħafna ta' tossiċità (tnaqqis moderat tal-piż tal-ġisem) f'dan l-istudju. Il-livell fejn ma jidhirx effett għall-effetti ta' l-iżvilupp kien osservat b'3- (valsartan) u 4-(amlodipine) darbiet l-esponiment kliniku (bażat fuq l-AUC).

Għas-sustanzi waħidhom ma kienx jidher li hemm effett mutagenetiku, klastogenetiku jew karċinogenetiku.

Amlodipine

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, zieda fil-ħin tal-ħlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'doži madwar 50 darba akbar mid-doža massima rakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tgħammir) b'doži sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doža massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilate għal 30 jum b'doža komparabbli għad-doža umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatids maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinogenesi, mutagenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'konċentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinogeniċità. L-ogħla doža (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doža klinika massima rakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doža massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutageniċità ma żvelawx effetti relatati mal-medicina fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Valsartan

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Fil-firien, doži tossiċi għall-omm (600 mg/kg/kuljum) waqt l-aħħar ġranet tat-tqala u treddieġh wasslu għal sopravivenza aktar baxxa, żjieda aktar baxxa fil-piż u ttardjar fl-iżvilupp (stakkar tal-parti ta' barra tal-widna u ftuħ tal-kanal tal-widna) fil-frieħ (ara sezzjoni 4.6). Fil-firien dawn id-doži (600 mg/kg/kuljum) huma madwar 18-il darba ogħla mid-doža massima rakkomandata fil-bniedem fuq baži ta' mg/m² (kalkulazzjonijiet jassumu doža orali ta' 320 mg/kuljum u pazjent ta' 60-kg).

Fi studji mhux kliniċi dwar is-sigurtà, doži għolja ta' valsartan (200 sa 600 mg/kg piż tal-ġisem) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri ta' ċelluli ħomor tad-demmm fil-firien (eritrociti, emoglobina, ematokrita) u evidenza ta' bidliet fl-emodinamika renali (urea nitrogen fid-demmm kemmxejn miżjuda, u iperplasija tubulari renali u bażofilja fl-irġiel). Fil-firien dawn id-doži (200 sa 600 mg/kg/kuljum)

huma madwar 6 u 18-il darba oghla mid-doża massima rrakkomandata fil-bniedem fuq bażi ta' mg/m² (kalkulazzjonijet jassumu doża orali ta' 320 mg/kuljum u pazjent ta' 60-kg).

Fil-marmosets b'doži komparabbli, il-bidliet kienu simili iżda iktar severi, speċjalment fil-kilwa fejn ilbidliet żviluppaw f'nefropatija inkluż żjieda fil-urea nitrogen u l-kreatinina fid-demmm.

Fiz-żewġ speċi kienet osservata wkoll ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari renali. Il-bidliet kollha kienu kkunsidrati li kienu kkawżati mill-azzjoni farmakoloġika ta' valsartan li tipproduċi pressjoni baxxa fit-tul, speċjalment fil-marmosets. Għal doži terapewtiċi ta' valsartan fil-bnedmin, l-ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari renali ma tidhirx li għandha xi rilevanza.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita

Qalb tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone (type A)
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Kisja

Hypromellose (sostituzzjoni tip 2910.3 mPa.s)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide, yellow (E172)
Macrogol 4000
Talc

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone (type A)
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Kisja

Hypromellose (sostituzzjoni tip 2910.3 mPa.s)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide, yellow (E172)
Macrogol 4000
Talc

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone (type A)
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Kisja

Hypromellose (sostituzzjoni tip 2910.3 mPa.s)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide, yellow (E172)

Iron oxide, red (E172)

Macrogol 4000

Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PVDC. Folja waħda fiha 7, 10 jew 14-il pillola miksija b'rita.

Daqsijiet tal-pakketti: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 jew 280 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li jkun fihom 280 (4x70 jew 20x14) pillola miksija b'rita.

Folji mtaqbin tal-PVC/PVDC b'doża waħda. Folja waħda fiha 7, 10 jew 14-il pillola miksija b'rita.

Daqsijiet tal-pakketti: 56, 98 jew 280 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Jannar 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 21 Novembru 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate) u 80 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
280 pillola miksija b'rita
56xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)
98xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)
280xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/001	7 pilloli miksija b'rita
EU/1/06/371/002	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/003	28 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/004	30 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/005	56 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/006	90 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/007	98 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/008	280 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/025	56xpillola 1 miksija b'rita (doża waħda)
EU/1/06/371/026	98xpillola 1 miksija b'rita (doża waħda)
EU/1/06/371/027	280xpillola 1 miksija b'rita (doża waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dafiro 5 mg/80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 80 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

70 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbieghu separatament.
14-il pillola miksijin b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbieghu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/034	280 pillola miksija b'rita (4x70)
EU/1/06/371/037	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dafiro 5 mg/80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (BIL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 80 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 280 (4 pakketti b'70) pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 280 (20 pakkett b'14) -il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/034	280 pillola miksija b'rita (4x70)
EU/1/06/371/037	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dafiro 5 mg/80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
280 pillola miksija b'rita
56xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)
98xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)
280xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/009	7 pilloli miksija b'rita
EU/1/06/371/010	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/011	28 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/012	30 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/013	56 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/014	90 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/015	98 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/016	280 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/028	56xpillola 1 miksija b'rita (doża waħda)
EU/1/06/371/029	98xpillola 1 miksija b'rita (doża waħda)
EU/1/06/371/030	280xpillola 1 miksija b'rita (doża waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dafiro 5 mg/160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

70 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbieghu separatament.
14-il pillola miksijin b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbieghu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/035	280 pillola miksija b'rita (4x70)
EU/1/06/371/038	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dafiro 5 mg/160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (BIL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 280 (4 pakketti b'70) pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 280 (20 pakkett b'14) -il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/035	280 pillola miksija b'rita (4x70)
EU/1/06/371/038	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dafiro 5 mg/160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
280 pillola miksija b'rita
56xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)
98xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)
280xpillola 1 miksija b'rita (doża wahda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/017	7 pilloli miksija b'rita
EU/1/06/371/018	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/019	28 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/020	30 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/021	56 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/022	90 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/023	98 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/024	280 pillola miksija b'rita
EU/1/06/371/031	56xpillola 1 miksija b'rita (doża b'wahda)
EU/1/06/371/032	98xpillola 1 miksija b'rita (doża b'wahda)
EU/1/06/371/033	280xpillola 1 miksija b'rita (doża b'wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dafiro 10 mg/160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

70 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.
14-il pillola miksijin b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/036	280 pillola miksija b'rita (4x70)
EU/1/06/371/039	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dafiro 10 mg/160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (BIL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (b'hala amlodipine besylate) u 160 mg valsartan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 280 (4 pakketti b'70) pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 280 (20 pakkett b'14) -il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/371/036	280 pillola miksija b'rita (4x70)
EU/1/06/371/039	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dafiro 10 mg/160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita
Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita
amlodipine/valsartan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dafiro u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dafiro
3. Kif għandek tiehu Dafiro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dafiro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dafiro u għalxiex jintuża

Il-pilloli Dafiro fihom żewġ sustanzi li jissejju amlodipine u valsartan. Dawn iż-żewġ sustanzi t-tnejn li huma jgħinu sabiex tkun kontrollata l-pressjoni għolja tad-demem.

- Amlodipine huwa membru ta' grupp ta' sustanzi li jissejju "imblokkaturi tal-kanali ta' calcium". Amlodipine jwaqqaf lil calcium milli jidhol fill-ħajt ta' gewwa tal-vini u dan ma jhallix lill-vini tad-demem jingħafsu.
- Valsartan huwa membru ta' grupp ta' sustanzi li jissejju "antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II". Angiotensin II jiġi iffurmat mill-ġisem u jgħiegħel il-vini jingħafsu, u għalhekk jgħolli l-pressjoni tad-demem. Valsartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex iwaqqfu lill-vini tad-demem milli jingħafsu. B'hekk, il-vini jintrehew u l-pressjoni tad-demem titbaxxa.

Dafiro jintuża sabiex jikkura l-pressjoni għolja f'adulti li jkollhom il-pressjoni li ma tkunx qed tiġi kontrollata tajjeb biżżejjed b'amlodipine jew valsartan waħidhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dafiro

Tihux Dafiro

- jekk inti allergiku għal amlodipine jew għal kwalunkwe imblokkatur tal-kanali tal-kalcju ieħor. Dan jista' jinvolvi ħakk, ħmura tal-ġilda jew tbatija biex tiehu n-nifs.
- jekk inti allergiku għal valsartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Dafiro.
- jekk għandek problemi severi tal-fwied jew problemi tal-bajl bħal ċirrozi tal-marrara jew kolestaži.
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa aħjar ukoll li tevita Dafiro fil-bidu tat-tqala, ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk għandek pressjoni baxxa severa (ipotensjoni).
- jekk għandek tidjiq tal-valvola tal-aorta (stenozi ta' l-aorta) jew xokk kardjogeniku (kundizzjoni fejn il-qalb ma tkunx kapaċi tipprovd demm biżżejjed lill-ġisem).

- jekk tbat minn insuffiċjenza tal-qalb wara attakk tal-qalb.
- jekk għandek id-dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq jghodd ghalik, tiehux Dafiro u tkellem mat-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Dafiro:

- jekk kont ma' tiflaħx (rimettar jew dijarea).
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk kellek trapjant tal-kliewi jew jekk l-arterji tal-kliewi djiequlek.
- jekk għandek problema tal-glandoli renali li tissejjah "iperaldosteroniżmu primarja".
- jekk kellek insuffiċjenza tal-qalb jew kellek attakk tal-qalb. Segwi bir-reqqa l-istruzzjoni tat-tabib tieghek rigward id-doża tal-bidu. It-tabib tieghek jista' wkoll jivverifika l-funzjoni tal-kliewi tieghek.
- jekk it-tabib qallek li l-valvoli ta' qalbek djiequ (magħrufa bħala "stenozi ta' l-aorta" jew "mitrijali") jew jekk il-ħxuna tal-muskolu ta' qalbek kibret aktar minn-normal (magħrufa bħala "kardjomijopatiya ipertrofica ostruttiva").
- jekk hassejt nefha, b'mod partikolari tal-wieċ u tal-grizmejn, meta ħadt medicini oħra (inkluż inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-angiotensin). Jekk thoss dawn is-sintomi, waqqaf Dafiro u kkuntattja lit-tabib tieghek minnufih. Qatt ma għandek terġa' tiehu Dafiro.
- jekk ikollok uġigh addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Dafiro. It-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar trattament ulterjuri. Tiqafx tiehu Dafiro wahdek.
- jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja:
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikolari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren.

It-tabib tieghek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tieghek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potsassju) fid-demm tieghek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tiehux Dafiro".

Jekk xi wiehed minn dawn jghodd ghalik, tkellem mat-tabib tieghek qabel tiehu Dafiro.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Dafiro fi tfal u adolexxenti mhuwiex rakkomandat (età taht it-18-il sena).

Medicini oħra u Dafiro

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tieghek u/jew jiehu prekawzjonijiet oħrajn. F'xi każi jista' jkun li jkollok twaqqaf xi wiehed mill-medicini. Dan jghodd l-aktar għall-medicini elenkati hawn taht:

- inibituri ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tiehux Dafiro" u "Twissijiet u prekawzjonijiet");
- dijuretiċi (tip ta' medicina magħrufa bħala ukoll bħala "tal-pipi" li żżid l-ammont ta' awrina li tagħmel;
- lithium (medicina li tintuża biex tikkura d-dipressjoni);
- dijuretiċi li jfaddlu potsassju, supplimenti ta' potsassju, melh ta' l-ikel għal min ibati bil-pressjoni li jkun fih potsassju u sustanzi oħra li jistgħu iżidu l-livelli ta' potsassju;
- ċertu tipi ta' medicini kontra l-uġigh msejha medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAID's) jew inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri ta' COX-2). It-tabib tieghek jista' jiċċekkja wkoll il-funzjoni tal-kliewi tieghek;
- pilloli kontra l-konvulżjonijiet (eż carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone);
- St. John's wort;
- nitroglycerin u nitrati oħra, jew sustanzi oħra magħrufin bħala "vazodilaturi";

- mediċini li jintużaw għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet tal-moffa (eż ketoconazole, itraconazole);
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (bħal rifampicin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin);
- verapamil, diltiazem (mediċini tal-qalb);
- simvastatin (mediċina użata għall-kontroll ta' livelli għoljin ta' kolersterol);
- dantrolene (infużjoni għal anormalitajiet severi fit-temperatura tal-gisem);
- tacrolimus (jintuża biex jikkontrolla r-rispons immuni tal-gisem tiegħek, li jippermetti lill-gisem tiegħek biex jaċċetta l-organu ttrapjantat);
- mediċini użati għall-protezzjoni kontra rifjut ta' trapjant (ciclosporin).

Dafiro ma' ikel u xorb

Grejpfrut u meraq tal-grejpfrut ma għandhomx jiġu kkunsmati minn nies li jkunu qegħdin jiehdu Dafiro. Dan minhabba li l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jistgħu jwasslu għal żieda tas-sustanza attiva amlodipine fil-livelli tad-demem, u dan jista' jikkawża żieda mhux imbassra fl-effett ta' Dafiro ta' tbaxxi tal-pressjoni tad-demem.

Tqala u treddigh

Tqala

Għid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkun li hriġt tqila (jew qed tippjana li toħrog tqila).

Amlodipine jgħaddix intwera li jgħaddi fil-ħalib tas-sider f'ammonti żgħir. It-tabib tiegħek normalment javżak biex tieqaf tiehu Dafiro qabel ma toħrog tqila jew malli tkun taf li inti tqila u se jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Dafiro. Dafiro mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala (l-ewwel 3 xhur), u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Dafiro mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed ireddghu u t-tabib jista' jagħżel kura oħra għalik jekk inti tixtieq tredda', speċjalment meta t-tarbija tiegħek tkun għadha titwiold, jew tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina tista' tisturdik. Dan jista' jaffettwa kemm tikkonċentra tajjeb. Għalhekk, jekk m'intix ċert kif din il-mediċina ser teffettwak, m'għandekx issuq, tuża magni, jew tagħmel attivitajiet li għandhom bżonn konċentrazzjoni.

3. Kif għandek tiehu Dafiro

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skond il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. Dan ser jgħinek sabiex tikseb l-aqwa riżultati u tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji.

Id-doża ta' Dafiro li ssoltu tingħata hija pillola waħda kuljum.

- Ikun ippreferut li tiehu l-mediċina tiegħek fl-istess ħin kuljum.
- Ibla' l-pilloli b'tazza ilma.
- Tista' tiehu Dafiro ma' l-ikel jew mingħajr ikel. Tihux Dafiro ma' grejpfrut jew ma' meraq tal-grejpfrut.

Skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi doża oghla jew aktar baxxa.

Taqbiżx id-doża li jordnawlek.

Dafiro u pazjenti aktar anzjani (ta' 65 sena jew aktar)

It-tabib għandu jkun kawtel meta jżid id-dożaġġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiehu Dafiro aktar milli suppost

Jekk hadt iżżejjed mill-pilloli Dafiro, jew jekk xi hadd ieħor ha l-pilloli tiegħek, hu parir tat-tabib tiegħek mill-ewwel. Fluwidu eċċessiv jista' jakkumula fil-pulmun tiegħek (edima pulmonari) u jikkaguna qtugħ ta' nifs li jista' jiżviluppa sa 24-48 siegħa wara t-teħid.

Jekk tinsa tiehu Dafiro

Jekk tinsa' tiehu din il-medicina, hudha malli tiftakar. Mbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu. Izda, jekk ikun kważi wasal il-hin tad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li tkun insejt. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Dafiro

Li twaqqaf il-kura tiegħek b'Dafiro jista' jwassal biex il-marda tiegħek tmur għall-aġħar. Tieqafx tiehu l-medicina tiegħek sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jehtieġu attenzjoni medika immedjata:

Numru żgħir ta' pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji serji. **Jekk ikollok xi wiehed milli ġejjin, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel:**

Rari (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f' 1,000): Reazzjoni allergika b'sintomi bħal raxx, ħakk, nefha tal-wiċċ jew xofftejn jew ilsien, tbatija biex tiehu n-nifs, pressjoni tad-demm baxxa (thoss ħass ħazin ġej, rasek ħafifa).

Rari ħafna: (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f' 10,000): Anġjoedema intestinali: nefha fil-musrana osservata bħala sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekondarji possibbli oħra ta' Dafiro:

Komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f' 10): Influenza (flu); imnieher miżdud, uġiġħ fil-grieżem u tbatija biex tibra'; uġiġħ ta' ras; nefha tad-driegħ, idejn, riġlejn, għekiesi jew saqajn; gheja; asthenia (debbulizza); ħmura u fawra tal-wiċċ u/jew ta' l-għonq.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f' 100): Sturdament; tqallih u uġiġħ addominali; ħalq xott; theddil, tingiż jew jorqdulek idejk jew saqajk; vertigo; qalb thabbat mgħaġġla bil-palpitazzjonijiet; sturdament meta tqum bil-wieqfa; sogħla; dijarea; stitikezza; raxx tal-ġilda, ħmura tal-ġilda; nefha tal-ġogi, uġiġħ fid-dahar; uġiġħ fil-ġogi.

Rari (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f' 1,000): Thossok fuq ix-xwiek, tisfir fil-widnejn (żanzin tal-widnejn); jhossok ħazin; tgħaddi aktar awrina mis-soltu jew thoss li għandek bżonn tgħaddi aktar awrina; ma jkunx jista' jkollok jew iżomm erezzjoni; thossok tqil; taqalek il-presjoni tad-demm b'sintomi bħal sturdament, rasek ħafifa; tgħereq b'mod eċċessiv; raxx tal-ġilda ma' ġismek kollu; ħakk; spażmi fil-muskoli.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jaffettwak severament, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rrappurtati b'amlodipine jew valsartan wahidhom u li jew ma ġewx osservati b'Dafiro jew ġew osservati bi frekwenza oġġla milli b'Dafiro:

Amlodipine

Ikkonsulta tabib immedjatament jekk thoss xi wiehed mill-effetti sekondarji rari ħafna li ġejjin wara li tiehu din il-medicina:

- Tharhir għal għarrieda, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs jew diffikultà fit-teħid tan-nifs.
- Nefha fil-kpiepel tal-ġhajnejn, il-wiċċ jew ix-xofftejn.
- Nefha fil-ilsien u l-gerżuma li tikkawża diffikultà kbira biex tiehu n-nifs.

- Reazzjonijiet severi tal-ġilda fosthom raxx qawwi fil-ġilda, horriqija, ħmura fil-ġilda fuq ġismek kollu, ħakk qawwi, infafet, tqaxxir u nefha fil-ġilda, infjammazzjoni tal-membrani mukużi (Sindrome ta' Stevens Johnson, nekroliżi epidermali tossika) jew reazzjonijiet allergiċi oħra.
- Attakk tal-qalb, taħbita abnormali tal-qalb.
- Infjammazzjoni fil-frixa li tista' tikkawża wġiħ qawwi addominali u fid-dahar akkumpanjat b'sensazzjoni ta' mard kbir.

Kienu rrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin. Jekk xi wieħed minnhom joħloqlok problemi jew jekk idumu għal iżjed minn ġimgħa, inti għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Komuni (jista' jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f' 10): Sturdament, nġhas; palpitazzjonijiet (thoss it-taħbita tal-qalb tiegħek); fwawar, nefha fl-għekiesi (edema); uġiħ addominali, thossok imdardar (nawsja).

Mhux komuni (jista' jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f' 100): Bidliet fil-burdata, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqaq, roġħda, toġhma abnormali, hass ħażin, telf tas-sensazzjoni tal-uġiħ; disturbi viżwali, nuqqas ta' vista, żanzin fil-widnejn; pressjoni baxxa tad-demmm; għatis/imnieher iqattar ikkawżati minn infjammazzjoni fir-rita tal-imnieher (rinite); indigestjoni, rimettar (tkun imdardar); twaqqiġ tax-xagħar, żieda fl-għaraq, ġilda tieklok, tidnis tal-ġilda; disturb biex tagħmel l-awrina, żieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina billejl, żieda fin-numru ta' drabi li tagħmel l-awrina; nuqqas ta' kapaċità li jkollok erezzjoni, skonfort jew tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġiħ, thossok ma tiflaħx, uġiħ fil-muskoli, bughawwieġ fil-muskoli; żieda jew tnaqqis fil-piż.

Rari (jista' jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f' 1,000): Konfużjoni.

Rari ħafna (jista' jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f' 10,000): Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demmm, tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm li jista' jwassal għal tbengil mhux tas-soltu jew fsada malajr (ħsara fiċ-ċelloli ħomor tad-demmm); zokkor żejjed fid-demmm (ipergliċemija); nefha fil-ħanek, nefha addominali (gastrite); funzjoni abnormali tal-fwied, infjammazzjoni tal-fwied (epatite), sfura fil-ġilda (suffejra), żieda fl-enzimi tal-fwied li jista' jkollha effett fuq xi testijiet mediċi; żieda fit-tensjoni tal-muskoli; infjammazzjoni fil-vini u l-arterji, ħafna drabi b'raxx fil-ġilda, sensitività għad-dawl; disturbi li jikkombinaw riġidità, roġħda, u/jew disturbi fil-moviment.

Valsartan

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-data disponibbli): Tnaqqis ta' ċelloli ħomor fid-demmm, deni, uġiħ fil-gerżuma jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet; fsada jew tbengil spontanju; livell għoli ta' potsassju fid-demmm; riżultati tat-testijiet tal-fwied mhux normali; funzjonijiet tal-kliwi mnaqqsa u funzjonijiet tal-kliwi mnaqqsa b'mod sever; nefha l-aktar tal-wiċċ u l-gerżuma; uġiħ fil-muskoli; raxx, marki żgħar tondi ħomor jagħtu fil-vjola; deni; ħakk; reazzjoni allergika; infafet fil-ġilda (sinjal ta' kondizzjoni msejja dermatite bl-infafet).

Jekk thoss xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dafiro

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tuża l-ebda pakkett ta' Dafiro li jkun danneġġat jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dafiro

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli miksija b'rita

Is-sustanzi attivi ta' Dafiro huma amlodipine (bħala amlodipine besylate) u valsartan. Kull pillola fiha 5 mg amlodipine u 80 mg valsartan.

Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline; crospovidone (type A); silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; hypromellose (sostituzzjoni tip 2910.3 mPa.s); macrogol 4000; talc, titanium dioxide (E171); iron oxide, yellow (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Is-sustanzi attivi ta' Dafiro huma amlodipine (bħala amlodipine besylate) u valsartan. Kull pillola fiha 5 mg amlodipine u 160 mg valsartan.

Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline; crospovidone (type A); silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; hypromellose (sostituzzjoni tip 2910.3 mPa.s); macrogol 4000; talc, titanium dioxide (E171); iron oxide, yellow (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli miksija b'rita

Is-sustanzi attivi ta' Dafiro huma amlodipine (bħala amlodipine besylate) u valsartan. Kull pillola fiha 10 mg amlodipine u 160 mg valsartan.

Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline; crospovidone (type A); silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; hypromellose (sostituzzjoni tip 2910.3 mPa.s); macrogol 4000; talc, titanium dioxide (E171); iron oxide, yellow (E172), iron oxide, red (E172).

Kif jidher Dafiro u l-kontenut tal-pakkett

Dafiro 5 mg/80 mg pilloli huma tondi u sofor skuri b' "NVR" fuq naħa u "NV" fuq in-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: dijametru 8.20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg pilloli huma ovali u sofor skuri b' "NVR" fuq naħa u "ECE" fuq in-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: 14.2 mm (tul) x 5.7 mm (wisa').

Dafiro 10 mg/160 mg pilloli huma ovali u sofor ċari b' "NVR" fuq naħa u "UIC" fuq in-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: 14.2 mm (tul) x 5.7 mm (wisa').

Dafiro jiġi f'pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 jew 280 pillola u pakketti b'hafna li jinkludu 4 kartuniet, kull wieħed fih 70 pillola, jew 20 kartuna, kull waħda b'14 –il pillola. Il-pakketti kollha huma disponibbli b'folji standard; barra minn hekk il-pakketti b'56, 98 u 280 pillola huma disponibbli f'folji ipperforati li jinqasmu f'dożi uniċi.

Mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jistgħu jkunu għall-bejgħ f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.