

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 80 mg valsartan.

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Mørk gul, rund, filmdrasjert tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR", og den andre siden er merket "NV". Størrelsen er omtrent: 8,20 mm i diameter.

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Mørk gul, oval, filmdrasjert tablett. Den ene siden er merket "NVR", og den andre siden er merket "ECE". Størrelsen er omtrent: 14,2 mm (lengde) x 5,7 mm (bredde).

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Lys gul, oval, filmdrasjert tablett. Den ene siden er merket "NVR", og den andre siden er merket "UIC". Størrelsen er omtrent: 14,2 mm (lengde) x 5,7 mm (bredde).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av essensiell hypertensjon.

Dafiro er indisert til voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med amlodipin eller valsartan monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Dafiro er én tablett daglig.

Dafiro 5 mg/80 mg kan gis til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg alene.

Dafiro 5 mg/160 mg kan gis til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg alene.

Dafiro 10 mg/160 mg kan gis til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg alene eller med Dafiro 5 mg/160 mg.

Dafiro kan tas med eller uten mat.

Individuell dosetitrering med de enkelte komponentene (dvs. amlodipin og valsartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon kan vurderes når det er klinisk forsvarlig.

Pasienter som får valsartan og amlodipin som separate tabletter/kapsler kan for enkelhets skyld bytte til Dafiro med samme dose av de enkelte komponentene.

Nedsatt nyrefunksjon

Kliniske data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke tilgjengelig. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales å kontrollere kaliumnivå og kreatinin ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dafiro er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når Dafiro gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller obstruktive gallesykdommer (se pkt. 4.4). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan. Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Ved bytte til amlodipin eller Dafiro hos egnede hypertensive pasienter (se pkt. 4.1) med nedsatt leverfunksjon, bør den laveste tilgjengelige dosen av henholdsvis amlodipin monoterapi eller av amlodipinkomponenten brukes.

Eldre (65 år eller eldre)

Forsiktighet må utvises ved doseøkning hos eldre pasienter. Ved bytte til amlodipin eller Dafiro hos egnede eldre hypertensive pasienter (se pkt. 4.1), bør den laveste tilgjengelige dosen av henholdsvis amlodipin monoterapi eller av amlodipinkomponenten brukes.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Dafiro hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Det anbefales å ta Dafiro sammen med litt vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, dihydropyridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Samtidig bruk av Dafirol og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogen sjokk).
- Venstre ventrikkel utløpsobstruksjon (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og alvorlig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Graviditet

Behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

I placebokontrollerte studier ble det observert uttalt hypotensjon hos 0,4 % av pasientene med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med Dafirol. Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med aktivert renin-angiotensinsystem (f.eks. pasienter med væske- og/eller saltmangel som behandles med høye doser diuretika) som får angiotensin-reseptor-blokkere. Det anbefales at denne tilstanden korrigeres før administrering av Dafirol, eller at det foretas en nøye medisinsk oppfølging ved behandlingsstart.

Dersom hypotensjon forekommer med Dafirol bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

Hyperkalemi

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin). Kaliumnivået bør kontrolleres hyppig.

Nyrearteriestenose

Dafirol bør brukes med forsiktighet ved behandling av hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre siden urinstoff og serumkreatinin kan øke hos slike pasienter.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Dafirol hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen. Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Det bør utvises særskilt forsiktighet når Dafiro gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller obstruktive gallesykdommer.

Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av Dafiro er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Det anbefales å kontrollere kaliumnivå og kreatinin ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet er påvirket av primærsykdommen.

Angioødem

Angioødem, inkludert hevelse av strupehode og glottis, som forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, er rapportert hos pasienter behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem med andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Dafiro skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og bør ikke re-administreres.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør valsartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Hjertesvikt/tidligere hjerteinfarkt

Som følge av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan det oppstå endringer i nyrefunksjonen hos utsatte pasienter. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, hvor nyrefunksjonen kan være avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hemmere og angiotensin-reseptorantagonister vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi, og (i sjeldne tilfeller) akutt nyresvikt og/eller død. Tilsvarende har vært rapportert med valsartan. Evaluering av nyrefunksjonen bør alltid utføres hos pasienter med hjertesvikt eller tidligere hjerteinfarkt.

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin hos pasienter med NYHA (New York Heart Association Classification) III og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett signifikant forskjell i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo.

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Aorta- og mitralklaffstenose

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med mitralklaffstenose eller signifikant aortastenose som ikke er alvorlig.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Dafiro er ikke undersøkt hos andre populasjoner enn hypertensive pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner vanlig for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Dafiro og andre legemidler.

Hva som må tas hensyn til ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av kombinasjonen kan øke ved samtidig bruk av vanlig brukte antihypertensiva (f.eks. alfablokkere, diuretika) samt andre legemidler som kan gi blodtrykkssenkning som bivirkning (f.eks. trisykliske antidepressiva, alfablokkere til behandling av benign prostatahyperplasi).

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk anbefales ikke

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

Forsiktighet ved samtidig bruk

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

CYP3A4-indusere (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Ved samtidig administrasjon av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatin

Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Dantrolen (infusjon)

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Takrolimus

Det foreligger en risiko for økte nivåer av takrolimus i blodet når det administreres sammen med amlodipin. For å unngå toksiske takrolimus-nivåer, må takrolimus-nivået i blodet overvåkes hos pasienter som behandles med takrolimus og samtidig blir satt på amlodipin. Det kan være behov for dosejustering av takrolimus.

Hva som må tas hensyn til ved samtidig bruk

Annet

I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Interaksjoner forbundet med valsartan

Samtidig bruk ikke anbefalt

Litium

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrasjon av litium og angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan. Nøye monitorering av serumlitiumnivåene er derfor anbefalt ved samtidig bruk. Risikoen for litiumtoksisitet kan antagelig øke ytterligere ved bruk av et diuretika sammen med Dafiro.

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået

Kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået skal forskrives sammen med valsartan.

Forsiktighet ved samtidig bruk

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkl. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin-II-antagonister gis samtidig med NSAIDs kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin-II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjon ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)

Resultater fra en *in vitro* studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

Dobbel blokade av RAAS med angiotensin-II reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Annet

Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amlodipin

Sikkerhet av amlodipin ved graviditet er ikke fastslått hos mennesker. I dyrestudier ble reproduksjonstoksisitet observert ved høye doser (se pkt. 5.3). Bruk under graviditet anbefales bare hvis det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Valsartan

Bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
--

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i løpet andre og tredje trimester av svangerskapet kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydkontroll for å undersøke nyrefunksjon og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet er estimert med et interkvartilt område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av Dafiro ved amming, derfor er Dafiro ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Dafiro på fertilitet.

Valsartan

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Amlodipin

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som bruker Dafiro og kjører bil eller bruker maskiner bør ta hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan oppstå.

Amlodipin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker amlodipin lider av svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være svekket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Dafiro er blitt vurdert i fem kontrollerte kliniske studier med 5175 pasienter, hvorav 2613 fikk valsartan i kombinasjon med amlodipin. Følgende bivirkninger var enten hyppigst forekommende eller mest betydningsfull eller alvorlig: Nasofaryngitt, influensa, hypersensitivitet, hodepine, synkope, ortostatisk hypotensjon, ødem, pittingødem, ansiktsødem, perifert ødem, fatigue, rødming, asteni og hetetokter.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er rangert i henhold til frekvens og med følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse- system	Bivirkninger	Frekvens		
		Dafiro	Amlodipin	Valsartan
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Vanlige	--	--
	Influensa	Vanlige	--	--
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	Mindre vanlige	--
	Angst	Sjeldne	--	--
	Insomni/søvnforstyrrelser	--	Mindre vanlige	--
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--
	Forvirring	--	Sjeldne	--

Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--
	Svimmelhet	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Postural svimmelhet	Mindre vanlige	--	--
	Endret smakssans	--	Mindre vanlige	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Perifer neuropati, neuropati	--	Svært sjeldne	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Synkope	--	Mindre vanlige	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanlige	--
Øyesykdommer	Synsforstyrrelse	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Synkope	Sjeldne	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--
	Hypotensjon	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige
	Dyspne	--	Mindre vanlige	--
	Faryngolaryngal smerte	Mindre vanlige	--	--
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--
	Forstoppelse	Mindre vanlige	--	--
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Munntørrehet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Dyspepsi	--	Mindre vanlige	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--
	Brekninger	--	Mindre vanlige	--
	Intestinalt angioødem	--	--	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonstester, inkludert økning av bilirubin i blodet	--	Svært sjeldne*	Ikke kjent
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--

Hud- og underhuds-sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Bulløs dermatitt	--	--	Ikke kjent
	Erytem	Mindre vanlige	--	--
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--
	Eksantem	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Hyperhidrose	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Fotosensibiliserings-reaksjoner	--	Mindre vanlige	--
	Kløe	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Purpura	--	Mindre vanlige	--
	Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--
	Eksfoliativ dermatitt	--	Svært sjeldne	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Svært sjeldne	--
	Quinckes ødem	--	Svært sjeldne	--
	Toksisk epidermal nekrolyse	--	Ikke kjent	--
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Ryggsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Leddhevelse	Mindre vanlige	--	--
	Muskelkrampe	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Myalgi	--	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Ankelhevelse	--	Vanlige	--
	Tunghetsfølelse	Sjeldne	--	--
Sykdommer i nyre og urinveier	Økning av kreatinin i blodet	--	--	Ikke kjent
	Vannlatingsproblemer	--	Mindre vanlige	--
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--
	Hypig vannlating	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Polyuri	Sjeldne	--	--
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	--	Mindre vanlige	--
	Erekttil dysfunksjon	Sjeldne	--	--
	Gynekomasti	--	Mindre vanlige	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ubehag, sykdomsfølelse	--	Mindre vanlige	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Ansiktsødem	Vanlige	--	--
	Rødming, hetetokter	Vanlige	--	--
	Ikke-kardiale brystmerter	--	Mindre vanlige	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--
	Perifert ødem	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--
	Pittingødem	Vanlige	--	--
Undersøkelser	Økning av kalium i blodet	--	--	Ikke kjent
	Vektøkning	--	Mindre vanlige	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--

* Oftest sammen med kolestase

Ytterligere informasjon om kombinasjonen

Forekomsten av perifert ødem, en kjent bivirkning av amlodipin, var generelt sett lavere hos pasienter som fikk kombinasjonen amlodipin/valsartan sammenlignet med de som fikk amlodipin alene. I dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier var forekomsten av perifert ødem ved ulike doser som følger:

Pasienter som fikk perifert ødem, i %		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Gjennomsnittlig forekomst av perifert ødem, jevnt vektet for alle doser av kombinasjonen amlodipin/valsartan, var på 5,1 %.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere har blitt rapportert med én av enkeltkomponentene (amlodipin eller valsartan) kan også være potensielle bivirkninger av Dafiro, til tross for at de ikke er observert i kliniske studier eller i perioden etter markedsføring.

Amlodipin

<i>Vanlige</i>	Søvnighet, svimmelhet, palpitasjoner, abdominalsmerter, kvalme, ankelhevelser.
<i>Mindre vanlige</i>	Søvnløshet, humørforandringer (inkludert angst), depresjon, tremor, smaksforstyrrelse, synkope, hystese, synsforstyrrelser (inkludert diplopi), tinnitus, hypotensjon, dyspné, rhinitt, oppkast, dyspepsi, alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose, kløe, eksantem, myalgi, muskelsmerter, smerte, vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens, impotens, gynecomasti, brystmerter, utilpasshet, vektøkning, vektreduksjon.
<i>Sjeldne</i>	Forvirring.
<i>Svært sjeldne</i>	Leukopeni, trombocytopeni, allergiske reaksjoner, hyperglykemi, hypertoni, perifer nevropati, hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer), vaskulitt, pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi, hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzym*, angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet.
<i>Ikke kjent</i>	Toksisk epidermal nekrolyse

* oftest sammen med kolestase

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

Valsartan

<i>Ikke kjent</i>	Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, neutropeni, trombocytopeni, økt serumkalium, forhøyede leverfunksjonsverdier inkludert økt serumbilirubin, nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin, angioødem, myalgi, vaskulitt, overfølsomhet inkludert serumsyke.
-------------------	---

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Exforge. Hovedsymptomet ved overdosering med valsartan er muligens uttalt hypotensjon med svimmelhet. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon, og muligens refleks takykardi. Markert og potensielt forlenget systemisk hypotensjon inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert med amlodipin.

Ikke-kardiogent lungeødem er i sjelden tilfeller blitt rapportert som en følge av overdosering av amlodipin. Innsettende effekt kan være forsinket (24-48 timer etter inntak) og krever ventilasjonsstøtte. Tidlige gjenopplivingstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjertevolum kan være utløsende faktorer.

Behandling

Brekninger eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket har skjedd nylig. Inntak av aktivt kull hos friske personer umiddelbart eller inntil to timer etter inntak av amlodipin har vist seg å redusere absorpsjonen av amlodipin signifikant. Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med Dafiro krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkl. hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokade.

Det er ikke sannsynlig at valsartan og amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister, kombinasjoner; angiotensin II-antagonister og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB01

Dafiro kombinerer to antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister og valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin II-antagonister. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt og gir større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

Amlodipin/Valsartan

Kombinasjonen amlodipin og valsartan gir en doserelatert, additiv blodtrykksreduksjon innenfor det terapeutiske doseintervallet. Den antihypertensive effekten av en enkeltdose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer.

Placebokontrollerte studier

Mer enn 1400 hypertensive pasienter fikk Dafiro én gang daglig i to placebokontrollerte studier. Voksne med mild til moderat, ukomplisert essensiell hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk ≥ 95 og < 110 mmHg) ble inkludert. Pasienter med høy kardiovaskulær risiko – hjertesvikt, diabetes type-I og dårlig kontrollert diabetes type-II og hjerteinfarkt eller slag i løpet av det siste året – ble ekskludert.

Aktiv kontrollerte studier hos pasienter som ikke responderte på monoterapi

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind aktiv kontrollert studie med parallelle behandlingsgrupper hos pasienter som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt med valsartan 160 mg, ble blodtrykket normalisert ("trough" sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ved studieslutt) hos 75 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg og hos 62 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, sammenlignet med 53 % av pasientene som fortsatte behandlingen med valsartan 160 mg. Tillegg av amlodipin 10 mg og 5 mg gav en ytterligere systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på henholdsvis 6,0/4,8 mmHg og 3,9/2,9 mmHg, sammenlignet med pasienter som fortsatte behandlingen med valsartan 160 mg alene.

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv kontrollert studie med parallelle behandlingsgrupper hos pasienter som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt med amlodipin 10 mg, ble blodtrykket normalisert ("trough" sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ved studieslutt) hos 78 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, sammenlignet med 67 % av pasientene som fortsatte behandlingen med amlodipin 10 mg. Tillegg av valsartan 160 mg gav en ytterligere systolisk/diastolisk blodtrykksreduksjon på 2,9/2,1 mmHg, sammenlignet med pasienter som fortsatte behandlingen med amlodipin 10 mg alene.

Dafiro ble også undersøkt i en aktiv kontrollert studie med 130 pasienter med hypertensjon, med gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk ≥ 110 mmHg og < 120 mmHg. I denne studien (blodtrykk ved baseline var 171/113 mmHg) ble sittende blodtrykk redusert med 36/29 mmHg med Dafiro-regime på 5 mg/160 mg, som ble titrert til 10 mg/160 mg. Til sammenligning ble sittende blodtrykk redusert med 32/28 mmHg med lisinopril/hydroklortiazid-regime på 10 mg/12,5 mg, som ble titrert til 20 mg/12,5 mg.

I to langtids oppfølgingsstudier vedvarte effekten av Dafiro i mer enn ett år. Brå seponering av Dafiro har ikke vært assosiert med rask blodtrykksøkning.

Alder, kjønn, etnisk tilhørighet eller kroppsmasseindeks (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) påvirket ikke responsen på Dafiro.

Dafiro er ikke undersøkt hos andre populasjoner enn hypertensive pasienter. Valsartan har blitt undersøkt hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og hjertesvikt. Amlodipin har blitt undersøkt hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina samt angiografisk dokumentert koronar hjertesykdom.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Dafiro hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolamin-nivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon i hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i "cardiac index" uten signifikant påvirkning av dP/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumantagonister. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær tilstand hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer på elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. EKG eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p = 0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96, 95 % CI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT₁-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av angiotensin II som følger etter en AT₁-reseptorblokkade med valsartan, kan stimulere ublokkerte AT₂-reseptorsubtyper, noe som tilsynelatende motvirker effekten av AT₁-reseptoren. Valsartan har ingen partiell agonistaktivitet på AT₁-reseptoren, og har mye større (ca. 20 000 ganger) affinitet for AT₁-reseptoren enn for AT₂-reseptoren.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase-II, som omdanner angiotensin-I til angiotensin-II og bryter ned bradykinin. Ettersom det ikke er noen effekt på ACE, og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det ikke sannsynlig at angiotensin II-antagonister vil bli assosiert med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med en ACE-hemmer, var insidensen av tørrhoste signifikant mindre ($p < 0,05$) hos pasienter behandlet med valsartan enn hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % vs. 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde fått tørrhoste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19,0 % av forsøkspersonene som fikk et tiaziddiuretika hoste, sammenlignet med 68,5 % av de som fikk en ACE-hemmer ($p < 0,05$). Valsartan bindes ikke til og blokkerer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige i den kardiovaskulære reguleringen.

Bruk av valsartan hos pasienter med hypertensjon fører til reduksjon av blodtrykket uten at hjerterefrekvensen påvirkes.

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt doseringer vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker, og effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Brå seponering av valsartan har ikke blitt assosiert med "rebound"-hypertensjon eller andre kliniske bivirkninger.

Annet: Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linearitet

Amlodipin og valsartan har lineær farmakokinetikk.

Amlodipin/Valsartan

Etter oralt inntak av Dafiro oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan og amlodipin etter henholdsvis 3 og 6-8 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av Dafiro er ekvivalent med biotilgjengeligheten til valsartan og amlodipin gitt som individuelle tabletter.

Amlodipin

Absorpsjon: Etter oralt inntak av terapeutiske doser amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon: Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon: Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren.

Eliminasjon: Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Det utskilles 10 % uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter i urin.

Valsartan

Absorpsjon: Etter oralt inntak av valsartan alene oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter 2-4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Mat reduserer eksponeringen for valsartan (målt som AUC) med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med ca. 50 %, men fra ca. 8 timer etter dosering er valsartankonsentrasjonene like i gruppene med og uten matinntak. Denne reduksjonen i AUC blir imidlertid ikke etterfulgt av klinisk signifikant nedsatt terapeutisk effekt. Valsartan kan derfor gis med eller uten mat.

Distribusjon: "Steady-state" distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke har utstrakt distribusjon i vev. Valsartan har høy proteinbinding til serumproteiner (94-97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon: Valsartan metaboliseres ikke i stor grad ettersom bare 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt har blitt identifisert i lave konsentrasjoner i plasma (mindre enn 10 % av valsartan AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon: Valsartan viser multieksponensiell eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 timer). Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (yngre enn 18 år)

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

Eldre (65 år eller eldre)

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos yngre og eldre pasienter. Amlodipinclearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som fører til økning av arealet under kurven (AUC) og eliminasjonshalveringstid. Gjennomsnittlig systemisk AUC for valsartan er 70 % høyere hos eldre sammenlignet med yngre, derfor anbefales det å utvise forsiktighet ved doseøkning.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon. Som forventet for en substans hvor renal clearance utgjør kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan.

Nedsatt leverfunksjon

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med leversykdom (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amlodipin/Valsartan

Følgende bivirkninger med mulig klinisk relevans har blitt observert i dyrestudier:

Histopatologiske tegn på betennelse i kjertelmagen ble sett hos hannrotter ved en eksponering på ca. 1,9 (valsartan) og 2,6 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Ved høyere eksponeringer forekom sårdannelse og erosjoner i mageslimhinnene hos både hann- og hunnrotter. Tilsvarende forandringer ble også sett hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 8,5-11,0 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan).

En økt forekomst og alvorlighetsgrad av renal tubulær basofili/hyalinisering, dilasjon og sylindere samt interstitiell lymfocytinflammasjon og arterioler medial hypertrofi ble funnet ved en eksponering på 8-13 (valsartan) og 7-8 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Tilsvarende endringer ble funnet hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 8,5-11,0 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan).

I en embryoføtal utviklingsstudie hos rotte fant man økt forekomst av dilaterte urinledere, misdannet brystben og manglende forbening av forpotens falanger ved eksponering på ca. 12 (valsartan) og 10 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Dilaterte urinledere ble også funnet hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 12 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan). Det var kun beskjedne tegn på maternell toksisitet (moderat reduksjon av kroppsvekt) i denne studien. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt ("No-observed-effect-level") på utvikling ble observert ved 3 (valsartan) og 4 (amlodipin) ganger den kliniske eksponeringen (basert på AUC).

Det er ikke sett tegn på mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet med enkeltkomponentene.

Amlodipin

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Valsartan

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet urea nitrogen i blod og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved sammenlignbar dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati, inkludert forhøyet urea nitrogen i blod og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Makrogol 4000
Talkum

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Makrogol 4000
Talkum

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Makrogol 4000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter og multipakninger inneholdende 280 (4x70 eller 20x14) filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

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 filmdrasjerte tabletter

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 filmdrasjerte tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 21. november 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56x1 filmdrasjert tablett (endose)
98x1 filmdrasjert tablett (endose)
280x1 filmdrasjert tablett (endose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/001	7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/002	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/003	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/004	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/005	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/006	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/007	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/008	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/025	56x1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/06/371/026	98x1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/06/371/027	280x1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTMERKING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Dafiro 5 mg/80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

70 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/034	280 filmdrasjerte tabletter (4x70)
EU/1/06/371/037	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dafiro 5 mg/80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (4 pakninger á 70) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/034 280 filmdrasjerte tabletter (4x70)
EU/1/06/371/037 280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dafiro 5 mg/80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56x1 filmdrasjert tablett (endose)
98x1 filmdrasjert tablett (endose)
280x1 filmdrasjert tablett (endose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/009	7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/010	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/011	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/012	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/013	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/014	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/015	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/016	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/028	56x1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/06/371/029	98x1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/06/371/030	280x1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Dafiro 5 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

70 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/035 280 filmdrasjerte tabletter (4x70)
EU/1/06/371/038 280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dafiro 5 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (4 pakninger á 70) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/035 280 filmdrasjerte tabletter (4x70)
EU/1/06/371/038 280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dafiro 5 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56x1 filmdrasjert tablett (endose)
98x1 filmdrasjert tablett (endose)
280x1 filmdrasjert tablett (endose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/017	7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/018	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/019	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/020	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/021	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/022	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/023	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/024	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/371/031	56x1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/06/371/032	98x1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/06/371/033	280x1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTMERGING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Dafiro 10 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

70 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/036	280 filmdrasjerte tabletter (4x70)
EU/1/06/371/039	280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dafiro 10 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (4 pakninger á 70) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger á 14) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/371/036 280 filmdrasjerte tabletter (4x70)
EU/1/06/371/039 280 filmdrasjerte tabletter (20x14)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dafiro 10 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dafiro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dafiro
3. Hvordan du bruker Dafiro
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dafiro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dafiro er og hva det brukes mot

Dafiro tabletter inneholder to virkestoffer som kalles amlodipin og valsartan. Begge disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles "kalsiumkanalblokkere". Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles "angiotensin-II-reseptorantagonister". Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.

Dette betyr at begge komponentene bidrar til å hindre at blodårene trekker seg sammen. Det fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Dafiro brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med enten amlodipin eller valsartan alene.

2. Hva du må vite før du bruker Dafiro

Bruk ikke Dafiro

- dersom du er allergisk overfor amlodipin eller andre kalsiumkanalblokkere. Dette kan gi kløe, rødme i huden eller pustevansker.
- dersom du er allergisk overfor valsartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du tar Dafiro dersom du tror du er allergisk.
- hvis du har alvorlige leverproblemer eller galleproblemer f.eks. skrumplever (biliær cirrhose) eller blokkerte gallekanaler (kolestase).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Dafiro tidlig i svangerskapet, se avsnitt om graviditet).
- dersom du har svært lavt blodtrykk (hypotensjon).

- dersom du har innsnevring av hovedpulsåreklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ditt ikke klarer å forsyne kroppen tilstrekkelig med blod).
- dersom du har hjertesvikt etter et hjerteinfarkt.
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Bruk ikke Dafiro og snakk med lege dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Dafiro:

- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).
- dersom du har lever- eller nyreproblemer.
- dersom du er nyretransplantert eller du er blitt fortalt at du har en innsnevring av blodårene til nyrene.
- dersom du har en sykdom som påvirker binyrene som kalles "primær hyperaldosteronisme".
- dersom du har hatt hjertesvikt eller har hatt et hjerteinfarkt. Følg legens instruksjoner for startdosering nøye. Legen din vil mulig også undersøke din nyrefunksjon.
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt "aorta- eller mitralstenose") eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt "obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati").
- dersom du har opplevd hevelse, spesielt i ansiktet og halsen, ved bruk av andre legemidler (inkludert hemmere av angiotensinkonverterende enzym). Stopp å ta Dafiro og kontakt lege umiddelbart dersom du får disse symptomene. Du bør aldri bruke Dafiro igjen.
- dersom du opplever magesmerter, kvalme, oppkast eller diaré etter å ha tatt Dafiro. Legen vil ta avgjørelse om videre behandling. Ikke avslutt behandling med Dafiro på egenhånd.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren.

Legen kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Dafiro».

Snakk med lege før du tar Dafiro dersom noe av dette gjelder for deg.

Barn og ungdom

Bruk av Dafiro hos barn og ungdom (under 18 år) anbefales ikke.

Andre legemidler og Dafiro

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette gjelder spesielt legemidlene nedenfor:

- ACE-hemmere eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Dafiro» og «Advarsler og forsiktighetsregler»);
- diuretika (en type legemidler som også kalles "vanndrivende" og som øker mengden urin du produserer);
- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre substanser som kan øke kaliumnivået;
- enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller selektive cyklooksygenase-2 hemmere (COX-2 hemmere). Legen kan også ønske å kontrollere nyrefunksjonen din;
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- johannesurt;
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler til behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. rifampicin, erytromycin, klaritromycin, telitromycin);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- takrolimus (brukes til å kontrollere kroppens immunreaksjon, får kroppen til å godta det transplanterte organet);
- legemidler som beskytter mot transplantatavstøtning (ciklosporin).

Inntak av Dafiro sammen med mat og drikke

Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Dafiro. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av aktiv substans, amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Dafiro.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen vil vanligvis råde deg til å slutte med Dafiro før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Dafiro. Dafiro er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet (første 3 måneder), og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Amlodipin skilles ut i morsmelk i små mengder. Dafiro er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Denne medisinen kan få deg til å føle deg svimmel. Dette kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Dersom du er usikker på hvordan denne medisinen vil påvirke deg, skal du ikke kjøre, bruke maskiner eller utføre andre aktiviteter som krever konsentrasjon.

3. Hvordan du bruker Dafiro

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Dafiro er én tablett daglig.

- Det er å foretrekke at du tar medisinen din til samme tid hver dag.
- Svelg tablettene med et glass vann.
- Du kan innta Dafiro med eller uten mat. Ikke innta Dafiro sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

Den forskrevne dosen må ikke overskrides.

Dafiro og eldre personer (65 år og eldre)

Legen skal utvise forsiktighet ved doseøkning.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du tar for mye av Dafiro

Kontakt lege umiddelbart dersom du har tatt for mange Exforge-tabletter, eller dersom noen andre har inntatt tablettene dine. Det kan hope seg opp overflødig væske i lungene (lungeødem) som kan forårsake kortpustethet. Dette kan oppstå inntil 24-48 timer etter inntak.

Dersom du har glemt å ta Dafiro

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Dafiro

Avslutning av behandlingen med Dafiro kan medføre forverring av din sykdom. Ikke stopp å ta legemidlet uten samråd med lege.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbart medisinsk tilsyn:

Noen få pasienter har opplevd disse alvorlige bivirkningene. **Informér lege umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene:**

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): Allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt, lepper eller tunge, pustevansker, lavt blodtrykk (følelse av å besvime, ørhet).

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): Intestinalt angioødem: en hevelse eller opphovning av tarmen som gir symptomer som magesmerter, kvalme, oppkast og diaré.

Andre mulige bivirkninger av Dafiro:

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): Influensa; tett nese, sår hals og ubehag ved svelging; hodepine; hevelse i armer, hender, ben, ankler eller føtter; tretthet; asteni (kraftløshet); rødhet og varmekfølelse i ansiktet og/eller på halsen.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): Svimmelhet; kvalme og magesmerter; munntørhet; døsighet, prikking eller nummenhet i hender eller føtter; vertigo; hurtig hjerterytme, inkl. hjertebank; svimmelhet når man reiser seg; hoste; diaré; treg avføring; hudutslett, rødhet i huden; leddhevelse, ryggsmerte; leddsmerter.

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): Angstfølelse; ringende lyd i ørene (tinnitus); besvimelse; større urinproduksjon enn normalt eller sterkere trang til å late vannet; manglende evne til å få eller beholde ereksjon; tyngdefølelse; lavt blodtrykk med symptomer som svimmelhet, ørhet; overdreven svetting; hudutslett over hele kroppen; kløe; muskelkramper.

Informér lege dersom noen av disse symptomene påvirker deg i alvorlig grad.

Bivirkninger rapportert med amlodipin eller valsartan alene og som enten ikke er observert med Dafiro eller er observert med en høyere hyppighet enn Dafiro:

Amlodipin

Kontakt lege øyeblikkelig dersom du merker noen av de følgende svært sjeldne, alvorlige bivirkningene etter å ha tatt legemidlet:

- Plutselig hvesing, brystmerter, andpustenhet eller pustevansker.
- Hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper.
- Hevelse i tunge og hals som forårsaker store pustevansker.
- Alvorlige hudreaksjoner inkludert intenst hudutslett, elveblest, rødhet i huden over hele kroppen, alvorlig kløe, blemmer, flassing og hevelse i huden, inflammasjon i slimhinner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) eller andre allergiske reaksjoner.
- Hjerteinfarkt, unormale hjerteslag.
- Betennelse i bukspyttkjertelen som kan forårsake alvorlige mage- og ryggsmelter ledsaget av sterk uvelhetsfølelse.

Følgende bivirkninger er rapportert. Hvis noen av disse gir deg problemer eller de varer mer enn en uke, bør du kontakte lege.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): Svimmelhet, søvnighet; hjertebank (palpitasjoner); rødme, ankelhevelse (ødemer); magesmerter, kvalme.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): Humørforandringer, angst, depresjon, søvnløshet, skjelving, smaksforstyrrelser, besvimelse, tap av smertefølelse; synsforstyrrelse, synssvekkelse, ringing i ørene; lavt blodtrykk; nysing/rennende nese forårsaket av inflammasjon i neseslimhinnen (rhinitt); forstoppelse, oppkast; håravfall, økt svette, hudkløe, misfarging av huden; vannlatingsforstyrrelser, nattlig vannlating, hyppig vannlating; impotens (problemer med ereksjon), ømme eller forstørrede bryster hos menn, smerter, uvelhetsfølelse, muskelsmerter, muskelkramper; vektøkning eller vekttap.

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): Forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): Redusert antall hvite blodlegemer og redusert antall blodplater, som kan føre til uvanlige blåmerker og at du lett får blødninger (skade av blodcellene); høyt blodsukker (hyperglykemi); hevelse i tannkjøttet, unormal oppblåsthet (gastritt); unormal leverfunksjon, leverbetennelse (hepatitt), gulfarging av huden (gulsott), forhøyede leverenzymen som kan påvirke noen medisinske undersøkelser; økte muskelspenninger; betennelse i blodårer, ofte med hudutslett, overfølsomhet mot lys; tilstander med stivhet, skjelvinger og beveelsesproblemer.

Valsartan

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Reduksjon i antall røde blodceller, feber, sår hals eller munnsår på grunn av infeksjoner; spontane blødninger eller blåmerker; høyt kaliumnivå i blodet; unormale leverfunksjonstestresultat; nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon; hevelser, hovedsakelig i ansikt og hals; muskelsmerter; utslett, blåfiolette flekker; feber; kløe; allergisk reaksjon; blemmer i huden (tegn på en tilstand som kalles bulløs dermatitt).

Informer legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dafiro

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Dafiro-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dafiro

Dafiro 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffer i Dafiro er amlodipin (som amlodipinbesilat) og valsartan. Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin og 80 mg valsartan.

Andre innholdstoffer er cellulose, mikrokrySTALLinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171); jernoksid, gult (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffer i Dafiro er amlodipin (som amlodipinbesilat) og valsartan. Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin og 160 mg valsartan.

Andre innholdstoffer er cellulose, mikrokrySTALLinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171); jernoksid, gult, (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffer i Dafiro er amlodipin (som amlodipinbesilat) og valsartan. Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin og 160 mg valsartan.

Andre innholdstoffer er cellulose, mikrokrySTALLinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171); jernoksid, gult (E172), jernoksid, rødt (E172).

Hvordan Dafiro ser ut og innholdet i pakningen

Dafiro 5 mg/80 mg tabletter er runde og mørkegule. Den ene siden er merket "NVR", og den andre siden er merket "NV". Størrelsen er omtrent: 8,20 mm i diameter.

Dafiro 5 mg/160 mg tabletter er ovale og mørkegule. Den ene siden er merket "NVR", og den andre siden er merket "ECE". Størrelsen er omtrent: 14,2 mm (lengde) x 5,7 mm (bredde).

Dafiro 10 mg/160 mg tabletter er ovale og lysegule. Den ene siden er merket "NVR", og den andre siden er merket "UIC". Størrelsen er omtrent: 14,2 mm (lengde) x 5,7 mm (bredde).

Dafiro er tilgjengelig i pakninger som inneholder 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 tabletter og i multipakninger som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter, eller 20 pakninger, hver med 14 tabletter. Alle pakninger er tilgjengelige med standardblister; 56, 98 og 280 tablettpakningene er i tillegg tilgjengelige med perforerte endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.