

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane
Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane
Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz 80 mg walsartanu.

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz 160 mg walsartanu.

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane

Ciemnożółta, okrągła tabletka powlekana o ściętych brzegach, z wytłoczonymi literami „NVR” po jednej stronie oraz „NV” po drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: średnica 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane

Ciemnożółta, owalna tabletka powlekana, z wytłoczonymi literami „NVR” po jednej stronie oraz „ECE” po drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: 14,2 mm (długość) x 5,7 mm (szerokość).

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane

Jasnożółta, owalna tabletka powlekana, z wytłoczonymi literami „NVR” po jednej stronie oraz „UIC” po drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: 14,2 mm (długość) x 5,7 mm (szerokość).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Dafiro jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Dafiro to 1 tabletka na dobę.

Produkt Dafiro 5 mg/80 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny 5 mg lub walsartanu 80 mg w monoterapii.

Produkt Dafiro 5 mg/160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny 5 mg lub walsartanu 160 mg w monoterapii.

Produkt Dafiro 10 mg/160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny 10 mg lub walsartanu 160 mg w monoterapii lub za pomocą produktu Dafiro 5 mg/160 mg.

Produkt Dafiro może być przyjmowany z jedzeniem lub bez.

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki składników (tj. amlodypiny oraz walsartanu). O ile to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek/kapsułek mogą otrzymywać produkt Dafiro zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Dafiro jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Dafiro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaporowymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współtowarzyszącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), u których rozważana jest zmiana leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Dafiro, należy zastosować najniższą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Przy zwiększaniu dawki u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność. U pacjentów nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (patrz punkt 4.1), u których rozważana jest zmiana leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Dafiro, należy zastosować najniższą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dafiro u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby produkt Dafiro przyjmować z pewną ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dafiro z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem odpływu komory lewej, stenoza aortalna wysokiego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo, u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonym za pomocą produktu Dafiro obserwowano znaczne niedociśnienie. U pacjentów z uaktywnionym układem renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących leki blokujące receptory dla angiotensyny, może wystąpić niedociśnienie objawowe. Zaleca się wyrównanie tego stanu przed podaniem produktu Dafiro lub ścisłą obserwacją pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem Dafiro, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Przy równoczesnym stosowaniu preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas, lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt Dafiro należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów jednostronnym lub z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, gdyż u takich pacjentów może się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczep nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania produktu Dafiro u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować szczególną ostrożność podając Dafiro pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Dafiro u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest zaburzony przez chorobę podstawową.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, u których stosowano walsartan, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, ust, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Dafiro i nie należy go podawać ponownie.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Niewydolność serca/stan po zawale mięśnia sercowego

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać zmian czynności nerek u osób podatnych. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptorów angiotensyny, było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub)

postępującej azotemii oraz (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek i (lub) śmiercią. Podobne wyniki zgłaszano odnośnie walsartanu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z amlodypiną podawaną pacjentom z niewydolnością serca stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszymi doniesieniami o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą mitralną lub znaczącą stenozą aortalną, która nie jest wysokiego stopnia.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, leków z grupy ARB lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB.

Dafiro nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje częste dla leku złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Dafiro i innych produktów leczniczych.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować działania niepożądane polegające na obniżeniu ciśnienia krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać działanie leku złożonego na obniżenie ciśnienia krwi.

Interakcje związane z amlodypiną

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Grejpfrut lub sok grejpfrutowy

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinytyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego)

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Symwastatyna

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny.

Interakcje związane z walsartanem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanu. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania leków zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, stosowanie produktu leczniczego Dafiro może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli w skojarzeniu z walsartanem przepisany jest produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

Ostrożność konieczna podczas jednoczesnego stosowania

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Co więcej, równoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inhibitory białek wychwytyjących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)

Wyniki badania metodą *in vitro* na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwyty OATP1B1 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm.

Podwójna blokada układu RAA lekami z grupy ARB, inhibitorami ACE lub aliskirenem

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, leków z grupy ARB lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazylem, amlodypiną, glibenklamidem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
--

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartelowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Brak informacji dotyczących stosowania produktu Dafiro w trakcie karmienia piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Dafiro.

Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci stosujący produkt Dafiro powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Dafiro oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane uznano za najczęściej występujące lub najbardziej istotne czy też najcięższe: zapalenie nosogardła, grypa, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka przy ucisku, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uporządkowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Dafiro	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie części nosogardła	Często	--	--
	Grypa	Często	--	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Nieznana
	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą	--	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--
	Uczucie lęku	Rzadko	--	--
	Bezsennność/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Dezorientacja	--	Rzadko	--

Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzona koordynacja ruchów	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--
	Zespół pozapiramidowy	--	Nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--
	Wzmoczone napięcie	--	Bardzo rzadko	--
	Parestezje	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	--	Bardzo rzadko	--
	Senność	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenia	--	Niezbyt często	--
	Drżenie	--	Niezbyt często	--
	Niedoczulica	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Rzadko	Niezbyt często	--
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	--
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Rare	Niezbyt często	--
	Zawroty głowy	Niezbyt często	--	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenia	Rzadko	--	--
	Tachykardia	Niezbyt często	--	--
	Arytmie (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)	--	Bardzo rzadko	--
	Zawał mięśnia sercowego	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy	--	Często	--
	Niedociśnienie	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	Bardzo rzadko	Nieznana

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Duszność	--	Niezbyt często	--
	Ból gardła i krtani	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie błony śluzowej nosa	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--
	Zaparcie	Niezbyt często	--	--
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Zmniejszony apetyt	--	Niezbyt często	--
	Nieżyt błony śluzowej żołądka	--	Bardzo rzadko	--
	Przerost dziąseł	--	Bardzo rzadko	--
	Nudności	Niezbyt często	Często	--
	Zapalenie trzustki	--	Bardzo rzadko	--
	Wymioty	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	--	--	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, łącznie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko*	Nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--
	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczką	--	Bardzo rzadko	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk naczynioruchowy	--	Bardzo rzadko	Nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Nieznana
	Rumień	Niezbyt często	--	--
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	--
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	--
	Reakcje nadwrażliwości na światło	--	Niezbyt często	--
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Nieznana
	Plamica	--	Niezbyt często	--
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana
	Odbarwienie skóry	--	Niezbyt często	--
	Pokrzywka i inne formy wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevens-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
	Obrzęk Quinckego	--	Bardzo rzadko	--
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	--	Nieznana	--
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--
	Skurcz mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśniowy	--	Niezbyt często	Nieznana
	Obrzęk kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	--	--	Nieznana
	Zaburzenia mikcji	--	Niezbyt często	--
	Oddawanie moczu w nocy	--	Niezbyt często	--
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	--
	Wielomocz	Rzadko	--	--
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek	--	--	Nieznana

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia erekcji	Rzadko	--	--
	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	--
	Niepokój, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagle zaczerwienienie twarzy, napady zaczerwienienia twarzy	Często	--	--
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęk obwodowy	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk tworzący dołek przy ucisku	Często	--	--
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	--	--	Nieznana
	Zwiększenie masy ciała	--	Niezbyt często	--
	Zmniejszenie masy ciała	--	Niezbyt często	--

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Dodatkowe informacje na temat leku złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania obrzęków obwodowych była następująca:

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (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	n.d	n.d	9,0	9,5

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych po równomiernym rozłożeniu na wszystkie dawki wynosiła 5,1% dla leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno (amlodypiny lub walsartanu), mogą być również potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Dafiro, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Amlodypina

<i>Często</i>	Senność, zawroty głowy, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek.
<i>Niezbyt często</i>	Bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szumy uszne, niedociśnienie, duszność, nieżyt nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wykwit skórny, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból, zaburzenia mikcji, zwiększona częstość oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.
<i>Rzadko</i>	Dezorientacja.
<i>Bardzo rzadko</i>	Leukocytopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa, zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, przerost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevens-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło.
<i>Nieznana</i>	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

* w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

<i>Nie znana</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, zwiększenie wartości określających czynność wątroby w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, zapalenie naczyń, nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza.
------------------	--

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu Dafiro. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, w tym wstrząs, zakończony zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania

oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można spowodować wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu Dafiro wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, i utrzymywania odpowiedniej objętości płynu w układzie krążenia, i oddawanego moczu. W celu odbudowania napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Zarówno walsartan jak i amlodypina nie dają się usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, leki złożone; antagoniści angiotensyny II i leki blokujące kanały wapniowe, kod ATC: C09DB01

Produkt Dafiro łączy dwa składniki przeciwnadciśnieniowe o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, a walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II. Kombinacja tych substancji wykazuje dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina/Walsartan

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addycyjne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawki terapeutycznej. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.

Badania kontrolowane placebo

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało produkt Dafiro jeden raz na dobę w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz dodatnim wywiadem w kierunku zawału serca lub udaru w ciągu ostatniego roku – zostali wykluczeni z badania.

Badania kontrolowane substancją czynną, u pacjentów, którzy nie reagowali na monoterapię

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem w dawce 5 mg/160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów pozostających na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg. Dodanie 10 mg i 5 mg amlodypiny powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg, w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów pozostających na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg.

Produkt Dafiro badano również w kontrolowanym substancją czynną badaniu z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, ze średnim ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg i <120 mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), dawkowanie produktu Dafiro 5 mg/160 mg zwiększone do 10 mg/160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg przy podawaniu lizynoprylu/hydrochlorotiazidu w dawce 10 mg/12,5 mg zwiększonej do 20 mg/12,5 mg.

W dwóch długookresowych badaniach, działanie produktu Dafiro utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie produktu Dafiro nie wiązało się z szybkim wzrostem ciśnienia krwi.

Wiek, płeć, rasa lub wskaźnik masy ciała (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) nie mają wpływu na reakcję na leczenie produktem Dafiro.

Produktu Dafiro nie badano w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan badano u pacjentów po przebytym zawale serca i z niewydolnością serca. Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Dafiro hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komórek, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w

zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty kanałów wapniowych) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią z użyciem chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Walsartan

Walsartan jest doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT_1 . Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT_1 za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT_2 , co, jak się wydaje, równoważy efekty pobudzenia receptora AT_1 . Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista dla receptora AT_1 i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2 .

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), znanej również jako kininaza II, która zamienia angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p<0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas leczenia inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny cierpiało na kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p<0,05$). Walsartan nie łączy się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla procesu regulacji układu krążenia.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do spadku ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny spadek ciśnienia krwi jest osiągany w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi przy jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z nawrotem nadciśnienia lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z lekami z grupy ARB.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB (patrz punkt 4.4).

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub leku z grupy ARB u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Produkt złożony amlodypina/walsartan

Po doustnym podaniu produktu Dafiro, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągane jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania produktu Dafiro odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

Amlodypina

Wchłanianie: Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm: Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja: Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. Dziesięć procent wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony jako pole pod krzywą, AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) - o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Metabolizm: Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalane w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksy metabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Eliminacja: Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Większość walsartanu jest wydalana z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego

klirensu osocznego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina/Walsartan

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach, które mogą mieć znaczenie kliniczne, są następujące:

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w wyniku narażenia na około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej wynoszącej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Przy wyższych narażeniach, stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka, zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie 8,5-11,0-krotne w stosunku do dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/szkliwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano w wyniku narażenia na 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina)-krotność dawek klinicznych walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Podobne zmiany odnotowano w grupie samego walsartanu (narażenie na 8,5-11,0-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów, zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczków kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie na 12-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono zaledwie słabe objawy toksyczności u matki (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka nie wywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3- (walsartan) i 4- (amlodypina)-krotność dawki stosowanej klinicznie (w oparciu o AUC).

Dla pojedynczych składników, nie stwierdzono dowodów na działanie mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi

wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Walsartan

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów dawki toksyczne u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów obniżenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie azotu mocznika we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp marmozet przy stosowaniu porównywalnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie azotu mocznika i kreatyniny we krwi.

W obu gatunkach zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u marmozet. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma odniesienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza, typu 2910 (3 mPa.s)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 4000
Talk

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza, typu 2910 (3 mPa.s)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 4000
Talk

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza, typu 2910 (3 mPa.s)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PCV/PVDC. Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 280 (4x70 lub 20x14) tabletek powlekanych.

PVC/PVDC blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze. Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań: 56, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 16 stycznia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia : 22 listopada 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 80 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
280 tabletek powlekanych
56x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)
98x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)
280x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/001	7 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/002	14 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/003	28 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/004	30 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/005	56 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/006	90 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/007	98 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/008	280 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/025	56x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)
EU/1/06/371/026	98x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)
EU/1/06/371/027	280x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 5 mg/80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 80 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

70 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.
14 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/034	280 tabletek powlekanych (4x70)
EU/1/06/371/037	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 5 mg/80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 80 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 280 (4 opakowania po 70) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 280 (20 opakowań po 14) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIAŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/034	280 tabletki powlekane (4x70)
EU/1/06/371/037	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 5 mg/80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
280 tabletek powlekanych
56x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)
98x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)
280x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/009	7 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/010	14 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/011	28 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/012	30 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/013	56 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/014	90 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/015	98 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/016	280 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/028	56x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)
EU/1/06/371/029	98x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)
EU/1/06/371/030	280x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 5 mg/160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

70 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.
14 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/035	280 tabletek powlekanych (4x70)
EU/1/06/371/038	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 5 mg/160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 280 (4 opakowania po 70) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 280 (20 opakowań po 14) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/035	280 tabletki powlekane (4x70)
EU/1/06/371/038	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 5 mg/160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
280 tabletek powlekanych
56x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)
98x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)
280x1 tabletka powlekana (dawka pojedyncza)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/017	7 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/018	14 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/019	28 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/020	30 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/021	56 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/022	90 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/023	98 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/024	280 tabletek powlekanych
EU/1/06/371/031	56x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)
EU/1/06/371/032	98x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)
EU/1/06/371/033	280x1 tabletki powlekane (dawka pojedyncza)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 10 mg/160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

70 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.
14 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/036	280 tabletek powlekanych (4x70)
EU/1/06/371/039	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 10 mg/160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 280 (4 opakowania po 70) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 280 (20 opakowań po 14) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/371/036	280 tabletki powlekane (4x70)
EU/1/06/371/039	280 tabletek powlekanych (20x14)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dafiro 10 mg/160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane
Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane
Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dafiro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dafiro
3. Jak stosować lek Dafiro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dafiro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dafiro i w jakim celu się go stosuje

Lek Dafiro tabletki zawiera dwie substancje: amlodypinę oraz walsartan. Obie substancje pomagają kontrolować podwyższone ciśnienie tętnicze.

- Amlodypina należy do grupy substancji zwanych „antagonistami wapnia”. Amlodypina powstrzymuje wapń przed przedostaniem się do ścian naczyń krwionośnych, co hamuje skurcz naczyń krwionośnych.
- Walsartan należy do grupy substancji zwanych „antagonistami receptorów angiotensyny II”. Angiotensyna II jest wytwarzana w organizmie człowieka i powoduje skurcz naczyń krwionośnych, podwyższając ciśnienie tętnicze. Walsartan działa poprzez zablokowanie działania angiotensyny II.

Oznacza to, że obie powyższe substancje pomagają w blokowaniu skurczu naczyń krwionośnych. W rezultacie, naczynia krwionośne rozkurczają się, a ciśnienie tętnicze zostaje obniżone.

Lek Dafiro jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane podczas stosowania tylko amlodypiny lub tylko walsartanu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dafiro

Kiedy nie stosować leku Dafiro

- jeśli pacjent ma uczulenie na amlodypinę lub inne leki z grupy antagonistów wapnia. Może wystąpić świąd, zaczerwienienie skóry lub trudności w oddychaniu;
- jeśli pacjent ma uczulenie na walsartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien poinformować lekarza przed zastosowaniem leku Dafiro;

- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub zaburzenia wytwarzania żółci, takie jak marskość żółciowa wątroby lub zastój żółci;
- po trzecim miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Dafiro we wczesnym okresie ciąży, patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli pacjent ma znacznie obniżone ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie);
- jeśli pacjent ma zwężenie zastawki aorty (stenoza aortalna) lub wstrząs kardiogeny (stan, w którym serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do komórek ciała);
- jeśli pacjent ma niewydolność serca po przebytym zawale mięśnia sercowego.
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Dafiro i trzeba porozmawiać o tym z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dafiro należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent przebył przeszczep nerki lub jeśli został poinformowany, że występuje u niego zwężenie tętnic nerkowych;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nadnerczy zwane pierwotnym hiperaldosteronizmem;
- jeśli u pacjenta występowała niewydolność serca lub pacjent przebył zawał mięśnia sercowego. Należy ściśle stosować się do zaleceń lekarza w odniesieniu do dawki początkowej. Lekarz może również sprawdzić czynność nerek;
- jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występuje u niego zwężenie zastawek serca (zwane stenozą aortalną lub mitralną) lub znacznie zwiększona grubość mięśnia sercowego (zwana kardiomiopatią przerostową ze zwężaniem drogi odpływu);
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk, szczególnie twarzy i gardła w czasie stosowania innych leków (w tym inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę). Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Dafiro i skontaktować się z lekarzem. Pacjent nie powinien już nigdy stosować leku Dafiro.
- jeśli po przyjęciu leku Dafiro u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Dafiro.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor ACE (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Dafiro”.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Dafiro.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Dafiro u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek Dafiro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności. W niektórych

przypadkach może zająć potrzeba zaprzestania zażywania jednego z leków. Odnosi się to szczególnie do leków wymienionych poniżej:

- inhibitory ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Dafiro” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- leki moczopędne (zwiększające ilość wytwarzanego moczu);
- lit (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji);
- leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu;
- pewien rodzaj leków przeciwbólowych, zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub selektywnymi inhibitorami cyklooksigenazy-2 (inhibitorami COX-2). Lekarz może również sprawdzić czynność nerek pacjenta;
- leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon);
- ziele dziurawca zwyczajnego;
- nitrogliceryna i inne azotany, lub inne substancje „rozszerzające naczynia krwionośne”
- leki stosowane w przypadku HIV/AIDS (np. rytonawir, indynawir, nelfinawir);
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol);
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak ryfampicyna, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna);
- werapamil, diltiazem (leki stosowane w chorobach serca);
- symwastatyna (lek stosowany do zmniejszenia nadmiernego stężenia cholesterolu we krwi);
- dantrolen (wlew stosowany w przypadku ciężkich zaburzeń temperatury ciała);
- takrolimus (stosowany w celu kontrolowania odpowiedzi układu odpornościowego, co umożliwi organizmowi przyjęcie przeszczepionego narządu);
- leki stosowane w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu (cyklosporyna).

Stosowanie leku Dafiro z jedzeniem i piciem

Pacjenci stosujący lek Dafiro nie powinni jeść grejpfruta ani pić soku grejpfrutowego, gdyż zarówno grejpfrut, jak i sok grejpfrutowy mogą prowadzić do zwiększenia stężenia substancji czynnej - amlodypiny we krwi, co może prowadzić do nieprzewidywalnego nasilenia działania leku Dafiro polegającego na obniżeniu ciśnienia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Dafiro przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Dafiro. Nie zaleca się stosowania leku Dafiro we wczesnym okresie ciąży (w pierwszych 3 miesiącach) i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Wykazano, że małe ilości amlodypiny przenikają do mleka ludzkiego. Lek Dafiro nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy, co może zaburzać zdolność koncentracji. Dlatego też, nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać urządzeń mechanicznych ani wykonywać innych czynności wymagających koncentracji uwagi w przypadku wątpliwości odnośnie działania leku na konkretnego pacjenta.

3. Jak stosować lek Dafiro

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. To pomoże uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Dafiro to 1 tabletką na dobę.

- Zaleca się zażywać lek każdego dnia o tej samej porze.
- Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.
- Dafiro można zażywać z jedzeniem lub bez. Nie należy przyjmować leku Dafiro razem z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.

W zależności od reakcji na leczenie, lekarz może zaproponować większą lub mniejszą dawkę leku.

Nie należy przekraczać przepisanej dawki.

Stosowanie leku Dafiro u osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Podczas zwiększania dawki lekarz powinien zachować ostrożność.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Dafiro

W przypadku zażycia zbyt wielu tabletek Dafiro lub przypadkowego zażycia tabletek przez inną osobę, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Nawet do 24-48 godzin po przyjęciu leku może wystąpić duszność spowodowana nadmiarem płynu gromadzącym się w płucach (obrzęk płuc).

Pominięcie zastosowania leku Dafiro

Jeśli pacjent zapomniiał przyjąć lek, należy zażyć go tak szybko, jak to możliwe. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli zbliża się pora zażycia kolejnej dawki, należy jednak pominąć zapomnianą dawkę leku. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Dafiro

Przerwanie stosowania leku Dafiro może spowodować zaostrzenie choroby. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że zaleci to lekarz.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i mogą wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej:

Kilku pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych. **Jeżeli wystąpi którykolwiek z wymienionych poniżej objawów, należy natychmiast poinformować o tym lekarza:**

Rzadko (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 1 000 osób): Reakcja alergiczna z objawami takimi, jak wysypka, swędzenie, obrzęki twarzy lub warg lub języka, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi (uczucie osłabienia, pustki w głowie).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 000 osób): Obrzęk naczynioruchowy jelit: obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Inne możliwe działania niepożądane leku Dafiro:

Często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób): Grypa; zatłoczony nos, ból gardła i dyskomfort podczas przełykania; ból głowy; obrzęki ramion, dłoni, nóg, kostek lub stóp; zmęczenie; astenia (osłabienie); zaczerwienienie i uczucie ciepła na twarzy i (lub) szyi.

Niezbyt często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób): Zawroty głowy; nudności i ból brzucha; suchość w jamie ustnej; senność, mrowienie i drętwienie dłoni i stóp; zawroty głowy, szybkie bicie serca w tym kołatanie; zawroty głowy po wstaniu; kaszel; biegunka; zaparcia; wysypka skórna, zaczerwienienie skóry; obrzęki stawów, ból pleców; bóle stawów.

Rzadko (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 1 000 osób): Uczucie niepokoju; dzwonienie w uszach (szum w uszach); omdlenia; oddawanie większej ilości moczu niż normalnie lub uczucie silniejszego parcia na mocz; niemożność doprowadzenia do wzwodu lub utrzymania wzwodu; uczucie ciężkości; niskie ciśnienie krwi z objawami takimi, jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie; nadmierne pocenie się; wysypka na całym ciele; swędzenie; skurcze mięśni.

Jeśli którykolwiek z tych objawów wystąpi w stopniu ciężkim, należy powiadomić lekarza.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu samej amlodypiny lub walsartanu, i których nie obserwowano po zastosowaniu leku Dafiro, lub które obserwowano z większą częstością niż po zastosowaniu leku Dafiro:

Amlodypina

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych bardzo rzadkich, ciężkich działań niepożądanych występujących po zastosowaniu leku, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- nagłe wystąpienie świszczącego oddechu, bólu w klatce piersiowej, skrócenia oddechu lub trudności w oddychaniu;
- obrzęk powiek, twarzy oraz ust;
- obrzęk języka oraz gardła powodujący znaczne trudności w oddychaniu;
- ciężkie reakcje skórne obejmujące intensywną wysypkę, pokrzywkę, zaczerwienienie skóry całego ciała, silny świąd, pęcherze, złuszczenie oraz obrzęk skóry, zapalenie błony śluzowej (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) lub inne reakcje alergiczne;
- zawał serca, zaburzenia rytmu serca;
- zapalenie trzustki, które może wywołać ostry ból brzucha oraz pleców z towarzyszącym bardzo złym samopoczuciem.

Odnotowano następujące działania niepożądane. Jeśli którekolwiek z działań niepożądanych jest uciążliwe dla pacjenta, lub jeśli trwa ponad tydzień, należy skontaktować się z lekarzem.

Często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób): zawroty głowy, senność; kołatanie serca (odczuwanie bicia serca); zaczerwienienie; obrzęk kostek (obrzęk); ból brzucha, nudności.

Niezbyt często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób): zmiany nastroju, lęk, depresja, bezsenność, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, brak odczuwania bólu; zaburzenia widzenia, pogorszenie widzenia, szum uszny; niskie ciśnienie krwi; kichanie/katar spowodowane zapaleniem błony śluzowej nosa (nieżyt nosa); niestrawność, wymioty; utrata włosów, wzmożona potliwość, swędzenie skóry, zmiana koloru skóry; zaburzenia oddawania moczu, wzmożona potrzeba oddawania moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu; zaburzenia erekcji, dyskomfort lub powiększenie piersi u mężczyzn, ból, złe samopoczucie, bóle mięśni, skurcze mięśni; zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 1 000 osób): dezorientacja.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 000 osób): zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do wystąpienia nietypowych sinień oraz łatwiejszego krwawienia (uszkodzenie czerwonych krwinek); nadmiar glukozy we krwi (hiperglikemia); obrzęk dziąseł, wzdęcia brzucha (nieżyt żołądka); nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby, zażółcenie skóry (żółtaczkę), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, które mogą mieć wpływ na niektóre wyniki badań; zwiększenie napięcia mięśniowego; zapalenie naczyń krwionośnych, często z wysypką skórą, wrażliwość na światło; zaburzenia obejmujące sztywność, drżenie i (lub) trudności w poruszaniu się.

Walsartan

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, gorączka, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej spowodowane zakażeniem;

samoistne krwawienie lub powstawanie sińców; wysokie stężenie potasu we krwi; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; upośledzenie czynności nerek i ciężkie upośledzenie czynności nerek; obrzęk, głównie twarzy i gardła; ból mięśni; wysypka, fioletowawo-czerwone krosty; gorączka; świąd; reakcje alergiczne, pęcherze skórne (objaw choroby zwanej pęcherzowym zapaleniem skóry).

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Dafiro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie używać leku Dafiro z opakowań, które zostały wcześniej otwarte lub uszkodzone.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Dafiro

Dafiro 5 mg/80 mg tabletki powlekane

Substancjami czynnymi leku Dafiro są amlodypina (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz walsartan. Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny i 80 mg walsartanu.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna; krospowidon (typ A); krzemionka koloidalna bezwodna; magnezu stearynian; hypromeloza (typ 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talk, tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek żółty (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg tabletki powlekane

Substancjami czynnymi leku Dafiro są amlodypina (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz walsartan. Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny i 160 mg walsartanu.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna; krospowidon (typ A); krzemionka koloidalna bezwodna; magnezu stearynian; hypromeloza (typ 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talk, tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek żółty (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg tabletki powlekane

Substancjami czynnymi leku Dafiro są amlodypina (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz walsartan. Każda tabletka zawiera 10 mg amlodypiny i 160 mg walsartanu.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna; krospowidon (typ A); krzemionka koloidalna bezwodna; magnezu stearynian; hypromeloza (typ 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talk, tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Dafiro i co zawiera opakowanie

Tabletki Dafiro 5 mg/80 mg są okrągłe i ciemnożółte, z literami „NVR” po jednej stronie i „NV” po drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: średnica 8,20 mm.

Tabletki Dafiro 5 mg/160 mg są owalne i ciemnożółte, z literami „NVR” po jednej stronie i „ECE” po drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: 14,2 mm (długość) x 5,7 mm (szerokość).

Tabletki Dafiro 10 mg/160 mg są owalne i jasnożółte, z literami „NVR” po jednej stronie i „UIC” po drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: 14,2 mm (długość) x 5,7 mm (szerokość).

Lek Dafiro jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych składających się z 4 pudełek tekturowych, z których każde zawiera 70 tabletek lub z 20 pudełek tekturowych, z których każde zawiera 14 tabletek. Wszystkie opakowania dostępne są ze standardowymi blistrami; opakowania zawierające 56, 98 i 280 tabletek dostępne są także z blistrami podzielnymi na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>