PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu.

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety

Tmavožltá okrúhla filmom obalená tableta so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „NV“ na druhej strane. Približná veľkosť: priemer 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety

Tmavožltá oválna filmom obalená tableta s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „ECE“ na druhej strane. Približná veľkosť: 14,2 mm (dĺžka) x 5,7 mm (šírka).

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

Svetložltá oválna filmom obalená tableta s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „UIC“ na druhej strane. Približná veľkosť: 14,2 mm (dĺžka) x 5,7 mm (šírka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Dafiro je indikovaný u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou amlodipínom alebo valsartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Dafiro je jedna tableta denne.

Dafiro 5 mg/80 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo valsartanom v dávke 80 mg

Dafiro 5 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo valsartanom v dávke 160 mg.

Dafiro 10 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným amlodipínom v dávke 10 mg alebo valsartanom v dávke 160 mg alebo Dafiro 5 mg/160 mg.

Dafiro možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa individuálne titrovať dávku zložkami lieku (t.j. amlodipínom a valsartanom) skôr, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok. Keď je to z klinického hľadiska vhodné, možno uvažovať o priamom prechode z monoterapie na fixnú kombináciu dávok.

Pre pohodlnejšie užívanie pacienti, ktorí dostávajú valsartan a amlodipín v osobitných tabletách/kapsulách, môžu prejsť na Dafiro, ktorý obsahuje zložky v rovnakých dávkach.

Zhoršenie funkcie obličiek
Nie sú dostupné klinické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Zhoršenie funkcie pečene
Dafiro je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pri podávaní Dafira pacientom so zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Dafiro u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)
U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť pri zvýšení dávkovania. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Dafiro u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Dafira u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.
Odporúča sa užívať Dafiro s trochou vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké zhoršenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné používanie Dafira s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoku z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach sa pozorovala výrazná hypotenzia u 0,4% pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Dafirom. U pacientov s aktivovaným systémom renín-angiotenzín (ako sú pacienti s depléciou objemu a/alebo soli liečení vysokými dávkami diuretík), ktorí dostávajú blokátory angiotenzínových receptorov, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Odporúča sa úprava tohto stavu pred podaním Dafira alebo starostlivý lekársky dohľad na začiatku liečby.

Ak pri užívaní Dafira vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznu infúziu fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Hyperkaliémia

Pri súčasnom užívaní doplnkov draslíka, diuretík šetriacich kálium, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (heparín, atď.), je potrebná opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

Stenóza renálnej artérie

Dafiro sa má používať s opatrnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť močovina v krvi a kreatinín v sére.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Dafira u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

Zhoršenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žlčou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní Dafira pacientom s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest.

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu.

Zhoršenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek (GFR >30 ml/min/1,73 m^2) nie je potrebná úprava dávkovania Dafira. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín je ovplyvnený primárnym ochorením.

Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasivky, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Dafiro sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Zlyhanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhania srdca.

Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a ARB sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Dafiro sa neskúmal v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s Dafirom a inými liekmi.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy
Iné antihypertenzíva
Bežne používané antihypertenzíva (napr. alfablokátory, diuretiká) a iné lieky, ktoré môžu vyvolať hypotenzívne nežiaduce účinky (napr. tricyklické antidepresíva, alfablokátory na liečbu benígnej hyperplázie prostaty), môžu zvyšovať antihypertenzívny účinok kombinácie.

Interakcie s amlodipínom

Súčasné užívanie sa neodporúča
Grapefruit alebo grapefruitová šťava
Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní
Inhibítory CYP3A4
Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4 (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, Hypericum perforatum)
Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *hypericum perforatum* – Ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Simvastatín
Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77% v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Dantrolén (infúzia)
U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Takrolimus
Pri súčasnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimusu v krvi. Aby nedošlo ku toxicite spôsobenej takrolimusom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimusom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimusu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimusu.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy
Iné
V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Interakcie s valsartanom

Súčasné užívanie sa neodporúča
Lítium
Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, Dafiro môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov lítia.

Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka
Ak sa má v kombinácii s valsartanom predpísať liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní
Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAIDs
Keď sa antagonisty angiotenzínu II podávajú súčasne s NSAIDs, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Okrem toho súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)
Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeňového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeňového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.

Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirenu
Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné
Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amlodipín
Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli nezvratné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7%, s maximom 15%. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Nie sú dostupné informácie o použití Dafira v období dojčenia, preto sa Dafiro neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o fertilite pri Dafire.

Valsartan
Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m^2 (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Amlodipín
U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci Dafiro majú pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Dafira sa vyhodnotila v piatich kontrolovaných klinických skúšaniach s 5 175 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Zistilo sa, že nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie alebo sú najvýznamnejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivenosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkovitý edém, edém tváre, periférny edém, únava, sčervenanie, asténia a nával horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	**Nežiaduce reakcie**	**Frekvencia**		
		Dafiro	**Amlodipín**	**Valsartan**
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté	--	--
	Chrípka	Časté	--	--
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížený hemoglobín a hematokrit	--	--	Neznáme
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Neutropénia	--	--	Neznáme
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--
Psychické poruchy	Depresia	--	Menej časté	--
	Úzkosť	Zriedkavé	--	--
	Nespavosť/poruchy spánku	--	Menej časté	--
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--
	Zmätenosť	--	Zriedkavé	--

Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--
	Závraty	Menej časté	Časté	--
	Posturálne závraty	Menej časté	--	--
	Dysgeúzia	--	Menej časté	--
	Extrapyramídový syndróm	--	Neznáme	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--
	Periférna neuropatia, neuropatia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	--	Menej časté	--
	Tremor	--	Menej časté	--
	Hypoestézia	--	Menej časté	--
Poruchy oka	Porucha videnia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Zriedkavé	Menej časté	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	Zriedkavé	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	--	Veľmi zriedkavé	--
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--
	Hypotenzia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Dyspnoe	--	Menej časté	--
	Faryngolaryngeálna bolesť	Menej časté	--	--
	Rinitída	--	Menej časté	--
Poruchy gastrointestinál-neho traktu	Nepríjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--
	Zápcha	Menej časté	--	--
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--
	Dyspepsia	--	Menej časté	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperplázia ďasien	--	Veľmi zriedkavé	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Vracanie	--	Menej časté	--
	Intestinálny angioedém	--	--	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne funkčné testy pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	--	Veľmi zriedkavé*	Neznáme
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Bulózna dermatitída	--	--	Neznáme
	Erytém	Menej časté	--	--
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exantém	Zriedkavé	Menej časté	--
	Hyperhidróza	Zriedkavé	Menej časté	--
	Reakcia z fotosenzitivity	--	Menej časté	--
	Pruritus	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
	Purpura	--	Menej časté	--
	Exantém	Menej časté	Menej časté	Neznáme
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exfoliatívna dermatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Stevensov-Johnsonov syndróm	--	Veľmi zriedkavé	--
	Quinckeho edém	--	Veľmi zriedkavé	--
	Toxická epidermálna nekrolýza	--	Neznáme	--

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté	Menej časté	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--
	Svalové kŕče	Zriedkavé	Menej časté	--
	Myalgia	--	Menej časté	Neznáme
	Opuch členkov	--	Časté	--
	Pocit ťažoby	Zriedkavé	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšený kreatinín v krvi	--	--	Neznáme
	Porucha močenia	--	Menej časté	--
	Nyktúria	--	Menej časté	--
	Polakizúria	Zriedkavé	Menej časté	--
	Polyúria	Zriedkavé	--	--
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	--	Menej časté	--
	Erektilná dysfunkcia	Zriedkavé	--	--
	Gynekomastia	--	Menej časté	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	Menej časté	--
	Nepríjemné pocity, celková nevoľnosť	--	Menej časté	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté
	Edém tváre	Časté	--	--
	Sčervenenie, nával horúčavy	Časté	--	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	--	Menej časté	--
	Edém	Časté	Časté	--
	Periférny edém	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--
	Jamkovitý edém	Časté	--	--
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený draslík v krvi	--	--	Neznáme
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--

* Najčastejšie charakteru cholestázy

Ďalšie informácie o kombinácii

Periférny edém, známy vedľajší účinok amlodipínu, sa spravidla pozoroval s nižšou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipín/valsartan, ako u pacientov, ktorí dostávali samotný amlodipín. V dvojito slepých, kontrolovaných klinických skúšaniach bola nasledujúca incidencia periférneho edému podľa dávky:

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém		**Valsartan (mg)**				
		0	40	80	160	320
Amlodipín (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Priemerná incidencia periférneho edému pri kombinácii amlodipín/valsartan rovnomerne rozložená na všetky dávky bola 5,1%.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek (amlodipíne alebo valsartane) môžu predstavovať potenciálne nežiaduce reakcie aj pri Dafire, hoci sa v klinických skúšaniach alebo po uvedení na trh nepozorovali.

Amlodipín

Časté	Somnolencia, závraty, palpitácie, abdominálna bolesť, nauzea, opuch členkov.
Menej časté	Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, poruchy videnia (vrátane diplopie), tinnitus, hypotenzia, dyspnoe, rinitída, vracanie, dyspepsia, alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgia, svalové kŕče, bolesť, ťažkosti pri močení, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.
Zriedkavé	Zmätenosť.
Veľmi zriedkavé	Leukopénia, trombocytopénia, alergické reakcie, hyperglykémia, zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia, infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení), vaskulitída, pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy, hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálnych enzýmov*, angioedém, erythema multiforme, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita.
Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza

***** najčastejšie charakteru cholestázy

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Valsartan

Neznáme	Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopénia, zvýšenie hladiny draslíka v sére, zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene vrátane zvýšenia sérového bilirubínu, zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, angioedém, myalgia, vaskulitída, precitlivenosť vrátane sérovej choroby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Dafirom nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanu je asi výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínu môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Ak k požitiu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu. Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Dafirom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že sa valsartan alebo amlodipín odstránia hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín; antagonisty angiotenzínu II, kombinácie; antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciových kanálov, ATC kód: C09DB01

Dafiro kombinuje dve antihypertenzívne zlúčeniny s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka samotná.

Amlodipín/Valsartan

Kombinácia amlodipínu a valsartanu vyvoláva aditívne zníženie krvného tlaku súvisiace s dávkou v celom rozmedzí terapeutických dávok. Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky tejto kombinácie pretrvával 24 hodín.

Klinické skúšania kontrolované placebom
Viac ako 1 400 pacientov s hypertenziou dostávalo Dafiro raz denne v dvoch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom. Boli do nich zaradení dospelí s miernou až stredne ťažkou nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede ≥95 a <110 mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – zlyhanie srdca, diabetes typu I a nedostatočne kontrolovaný diabetes typu II a v anamnéze infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda v priebehu jedného roka – boli vylúčení.

Klinické skúšania kontrolované účinným liekom u pacientov, ktorí nereagovali na monoterapiu
V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami <90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 160 mg valsartanu u 75% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg a u 62% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 5 mg/160 mg v porovnaní s 53% pacientov, ktorí ostali na 160 mg valsartanu. Pridanie 10 mg a 5 mg amlodipínu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 160 mg valsartanu.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami <90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 10 mg amlodipínu u 78% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg v porovnaní so 67% pacientov, ktorí ostali na 10 mg amlodipínu. Pridanie 160 mg valsartanu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 2,9/2,1 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 10 mg amlodipínu.

Dafiro sa skúmal aj v klinickom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou so 130 pacientmi s hypertenziou s priemerným diastolickým krvným tlakom v sede ≥110 mmHg a <120 mmHg. V tomto klinickom skúšaní (východisková hodnota tlaku krvi 171/113 mmHg) znížil liečebný režim Dafira v dávke 5 mg/160 mg titrovanej na 10 mg/160 mg krvný tlak v sede o 36/29 mmHg v porovnaní s 32/28 mmHg pri liečebnom režime lisinoprilu/hydrochlorotiazidu v dávke 10 mg/12,5 mg titrovanej na 20 mg/12,5 mg.

Vo dvoch klinických skúšaniach s dlhodobým následným sledovaním pretrvával účinok Dafira počas jedného roka. Náhle vysadenie Dafira sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku.

Vek, pohlavie, rasa alebo index telesnej hmotnosti (≥30 kg/m^2, <30 kg/m^2) neovplyvnili odpoveď na Dafiro.

Dafiro sa neskúmal v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou. Valsartan sa skúmal u pacientov po infarkte myokardu a so zlyhaním srdca. Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Dafire inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaniach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Použitie u pacientov s hypertenziou
Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril

10-40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórtalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5%), diabetu 2. typu (36,1%), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6%), hypertrofie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9%), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9%).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórtalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95% IS (0,90-1,07), p=0,65. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórtalidónu (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52], p<0,001). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórtalidóne: RR 0,96, 95% IS [0,89-1,02], p=0,20.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT_1, krorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptora AT_1 valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor podtypu AT_2, čo môže vyvážiť účinok stimulácie receptora AT_1. Valsartan nevykazuje čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT_1 a má oveľa vyššiu (asi 20 000-násobnú) afinitu k receptoru AT_1 než k AT_2.

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substancie P nie sú prítomné, antagonisty angiotenzínu II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaniach, v ktorých sa valsartan porovnával s inhibítorom ACE, bola incidencia suchého kašľa významne nižšia (p<0,05) u pacientov liečených valsartanom než u pacientov liečených inhibítorom ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinickom skúšaní s pacientmi, ktorí mali v anamnéze suchý kašeľ počas liečby inhibítorom ACE, malo kašeľ 19,5% osôb užívajúcich valsartan a 19,0% užívajúcich tiazidové diuretikum v porovnaní so 68,5% osôb, ktorým sa podával inhibítor ACE (p<0,05). Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4-6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2-4 týždňov a zachováva sa počas dlhodobej liečby. Náhle vysadenie valsartanu sa nespájalo s náhlym zvýšením krvného tlaku, ani inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)
Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo

poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB.

Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/Valsartan

Po perorálnom podaní Dafira sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 3 a amlodipínu za 6-8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie Dafira sa rovnajú biologickej dostupnosti valsartanu a amlodipínu, keď sa podávajú ako osobitné tablety.

Amlodipín

Absorpcia: Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala medzi 64% a 80%. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia: Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5% cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia: Amlodipín sa extenzívne (približne 90%) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

Eliminácia: Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7-8 dní. Močom sa vylúči 10% pôvodného amlodipínu a 60% jeho metabolitov.

Valsartan

Absorpcia: Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 50%, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

Distribúcia: Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa extenzívne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny séra (94-97%), prevažne na sérový albumín.

Biotransformácia: Valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20% dávky sa nájde ako metabolity. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia: Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{½\alpha}$<1 hod a $t_{½ß}$ asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83% dávky) a močom (asi 13% dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30% celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)
Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)
Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70% vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Zhoršenie funkcie obličiek
Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje. Podľa očakávania pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30% celkového plazmatického klírensu, sa nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Zhoršenie funkcie pečene
K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60%. V priemere je u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). U pacientov s ochorením pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s možným klinickým významom:
Histopatologické príznaky zápalu sliznice žalúdka sa pozorovali u samcov potkanov pri expozícii asi 1,9-krát (valsartan) a 2,6-krát (amlodipín) vyššej, než sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Pri vyšších expozíciách dochádzalo k ulcerácii a erózii žalúdočnej sliznice u samcov aj samíc. Podobné zmeny sa tiež pozorovali v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

Vyššia incidencia a závažnosť bazofílie/hyalinizácie renálnych tubulov, dilatácie a obličkových valcov, ako aj intersticiálny lymfocytový zápal a hypertrofia medie arteriol sa zistili pri expozícii 8-13-krát (valsartan) a 7-8-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Podobné zmeny sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V štúdii embryo-fetálneho vývoja potkanov sa zaznamenali vyššie incidencie dilatovaných močovodov, malformácií sternebrae a neosifikovaných článkov predných končatín pri expozíciách asi 12-krát (valsartan) a 10-krát (amlodipín) vyšších, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Dilatované močovody sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 12-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu). V tejto štúdii boli prítomné iba slabé príznaky toxicity u gravidných samíc (stredne závažný pokles telesnej hmotnosti). Hladina bez pozorovaného účinku z hľadiska účinkov na vývoj predstavovala 3-násobok (valsartan) a 4-násobok (amlodipín) klinickej expozícii (na základe AUC).

Pri jednotlivých zložkách sa nenašli dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia
Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility
Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m^2 povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza
U potkanov a myší užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m^2 povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofíliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšeného dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety
Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal tablety
Hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa.s)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Makrogol 4000
Mastenec

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety
Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal tablety
Hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa.s)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Makrogol 4000
Mastenec

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety
Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal tablety
Hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa.s)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol 4000
Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blistre. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.
Veľkosti balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet a spoločné balenia obsahujúce 280 (4x70 alebo 20x14) filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC blistre s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.
Veľkosti balenia: 56, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. november 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
280 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/002	14 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/003	28 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/004	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/005	56 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/006	90 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/007	98 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/008	280 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/025	56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/371/026	98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/371/027	280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 5 mg/80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

70 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.
14 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/034	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/371/037	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 5 mg/80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Spoločné balenie: 280 (4 balenia po 70) filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 280 (20 balení po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/034 280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/371/037 280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 5 mg/80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
280 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/009	7 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/010	14 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/011	28 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/012	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/013	56 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/014	90 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/015	98 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/016	280 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/028	56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/371/029	98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/371/030	280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 5 mg/160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

70 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.
14 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/035	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/371/038	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 5 mg/160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Spoločné balenie: 280 (4 balenia po 70) filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 280 (20 balení po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/035 280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/371/038 280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 5 mg/160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
280 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/017	7 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/018	14 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/019	28 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/020	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/021	56 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/022	90 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/023	98 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/024	280 filmom obalených tabliet
EU/1/06/371/031	56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/371/032	98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/371/033	280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 10 mg/160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

70 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.
14 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/036	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/371/039	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 10 mg/160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Spoločné balenie: 280 (4 balenia po 70) filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 280 (20 balení po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/371/036 280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/371/039 280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dafiro 10 mg/160 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Dafiro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dafiro
3. Ako užívať Dafiro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dafiro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dafiro a na čo sa používa

Tablety Dafiro obsahujú dve látky, ktoré sa nazývajú amlodipín a valsartan. Obe tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.
- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory kalciových kanálov“. Amlodipín bráni prestupu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- Valsartan patrí do skupiny látok nazývaných „antagonisty receptorov angiotenzínu II“. Angiotenzín II sa tvorí v tele a spôsobuje zužovanie krvných ciev, čím zvyšuje tlak krvi. Valsartan pôsobí tak, že bráni účinku angiotenzínu II.

Znamená to, že obe tieto látky pomáhajú zastaviť zužovanie krvných ciev. Dôsledkom je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Dafiro sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži buď samotný amlodipín, alebo samotný valsartan.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dafiro

Neužívajte Dafiro
- ak ste alergický na amlodipín alebo na akékoľvek iné blokátory kalciových kanálov. Môže sa to prejaviť svrbením, sčervenaním kože alebo ťažkosťami s dýchaním.
- ak ste alergický na valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, porozprávajte sa so svojím lekárom skôr, ako užijete Dafiro.
- ak máte ťažké ochorenie pečene alebo žlčníka, napríklad biliárnu cirhózu alebo cholestázu.
- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Dafira aj na začiatku tehotenstva, pozri časť Tehotenstvo.).
- ak máte veľmi nízky krvný tlak (hypotenziu).

- ak máte zúženú aortálnu chlopňu (aortálnu stenózu) alebo kardiogénny šok (stav, v ktorom srdce nedokáže zásobiť telo dostatkom krvi).
- ak trpíte zlyhávaním srdca po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, neužite Dafiro a porozprávajte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Dafiro, obráťte sa na svojho lekára:
- ak vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak vám transplantovali obličku alebo ak vám povedali, že máte zúžené obličkové tepny.
- ak máte ochorenie postihujúce nadobličky, nazývané „primárny hyperaldosteronizmus“.
- ak trpíte na zlyhávanie srdca alebo ste mali srdcový infarkt. Dôsledne dodržujte pokyny svojho lekára týkajúce sa začiatočnej dávky. Lekár vám možno tiež vyšetrí funkciu obličiek.
- ak vám lekár povedal, že máte zúženie srdcových chlopní (označované ako „aortálna alebo mitrálna stenóza“) alebo že máte abnormálne zhrubnutie srdcového svalu (označované ako „obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia“).
- ak sa u vás vyskytol opuch, najmä tváre a hrdla, počas užívania iných liekov (vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín). Ak u vás vzniknú tieto príznaky, prestaňte užívať Dafiro a okamžite sa spojte so svojím lekárom. Dafiro už nikdy znovu neužite.
- ak sa u vás po užití lieku Dafiro vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu Dafirom.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
  - aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslík) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Dafiro“.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Dafiro.

Deti a dospievajúci
Použitie Dafira u detí a dospievajúcich (vo veku menej ako 18 rokov) sa neodporúča.

Iné lieky a Dafiro
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Platí to najmä pre nižšie uvedené lieky:
- inhibítory ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Dafiro“ a „Upozornenia a opatrenia“);
- diuretiká (typ liekov na „odvodnenie“, ktoré zvyšujú tvorbu moču);
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka;
- niektoré druhy liekov proti bolesti označované ako nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo selektívne inhibítory cyklooxygenázy 2 (inhibítory COX-2). Lekár vám možno vyšetrí aj funkciu obličiek;
- antikonvulzíva (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón);
- ľubovník bodkovaný;

- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatanciá“;
- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itrakonazol);
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (napríklad rifampicín, erytromycín, klaritromycín, telitromycín);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- takrolimus (na reguláciu imunitnej reakcie organizmu, umožňuje organizmu prijať transplantovaný orgán);
- lieky používané na zabránenie odvrhnutia transplantovaného orgánu (cyklosporín).

Dafiro a jedlo a nápoje
Ľudia, ktorí užívajú Dafiro, nemajú jesť grapefruity a piť grapefruitovú šťavu. Grapefruit a grapefruitová šťava môžu zvýšiť hladinu liečiva amlodipínu v krvi, čo môže vyvolať nepredvídateľné zosilnenie účinku Dafira na zníženie krvného tlaku.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Dafiro predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Dafira. Dafiro sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva (prvé 3 mesiace) a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie
Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Ukázalo sa, že amlodipín prechádza v malých množstvách do materského mlieka. Dafiro sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť, najmä ak sa vaše dieťa práve narodilo alebo sa narodilo predčasne.

Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Tento liek u vás môže vyvolať závraty. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť sústrediť sa. Ak si nie ste istý, aký účinok na vás bude mať tento liek, neveďte vozidlá, neobsluhujte stroje a nevykonávajte iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie.

3. Ako užívať Dafiro

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára. Pomôže vám to dosiahnuť najlepšie výsledky a znížiť riziko vedľajších účinkov.

Zvyčajná dávka Dafira je jedna tableta denne.
- Najvhodnejšie je užívať liek každý deň v rovnakom čase.
- Tablety zapíjajte pohárom vody.
- Môžete užívať Dafiro s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Dafiro s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

Podľa toho, ako budete reagovať na liečbu, váš lekár môže navrhnúť vyššie alebo nižšie dávkovanie.

Neprekročte predpísanú dávku.

Dafiro a starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)
Lekár má byť opatrný pri zvyšovaní vašej dávky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Dafira, ako máte
Ak užijete priveľa tabliet Dafira alebo ak niekto iný užije vaše tablety, ihneď sa poraďte s lekárom. Prebytočná tekutina sa môže nahromadiť vo vašich pľúcach (pľúcny edém) , čo spôsobuje dýchavičnosť, ktorá sa môže prejaviť až 24-48 hodín po užití.

Ak zabudnete užiť Dafiro
Ak zabudnete užiť tento liek, užite ho hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, ktorú ste zmeškali. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Dafiro
Ukončenie liečby Dafirom môže spôsobiť zhoršenie vášho ochorenia. Neprestaňte užívať svoj liek, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžité lekárske ošetrenie:
U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky. **Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:**
Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): Alergická reakcia s príznakmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre, pier alebo jazyka, sťažené dýchanie, nízky krvný tlak (pocit slabosti, závraty).
Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): Intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Iné možné vedľajšie účinky Dafira:
Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): chrípka; upchatý nos, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní; bolesť hlavy; opuch ramien, rúk, nôh, členkov alebo chodidiel; únava; asténia (slabosť); sčervenenie a pocit tepla na tvári a/alebo hrdle.
Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): závraty; nutkanie na vracanie a bolesť brucha; suchosť v ústach; ospalosť, mravčenie alebo znížená citlivosť v rukách alebo chodidlách; zrýchlený tep a búšenie srdca; závraty pri vstávaní; kašeľ; hnačka; zápcha; kožné vyrážky, sčervenenie kože; opuch kĺbov, bolesť chrbta; bolesť v kĺboch.
Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): pocit úzkosti; zvonenie v ušiach (tinitus); mdloby; vylučovanie väčšieho množstva moču než zvyčajne alebo častejšie nutkanie na močenie; neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu; pocit ťažoby; nízky krvný tlak s príznakmi ako závraty; nadmerné potenie; kožné vyrážky na celom tele; svrbenie; svalové kŕče.
Ak vám niektorý z uvedených účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené pri užívaní samotného amlodipínu alebo valsartanu, ktoré sa buď nepozorovali pri Dafire, alebo sa pozorovali častejšie ako pri Dafire:

<u>Amlodipín</u>
Okamžite sa poraďte s lekárom, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich veľmi zriedkavých, závažných vedľajších účinkov po užití tohto lieku:
- Náhly sipot, bolesť na hrudi, dýchavičnosť alebo ťažkosti pri dýchaní.
- Opuch očných viečok, tváre alebo pier.
- Opuch jazyka a hrtanu, ktorý spôsobuje veľké problémy pri dýchaní.

- Závažné kožné reakcie zahŕňajúce intenzívnu kožnú vyrážku, žihľavku, začervenanie kože na celom tele, bolestivé svrbenie, pľuzgiere, odlupovanie kože a opuch kože, zápal slizníc (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) alebo iné alergické reakcie.
- Srdcový infarkt, poruchy srdcového rytmu.
- Zápal pankreasu (slinivky brušnej), ktorý môže spôsobiť závažnú bolesť brucha alebo chrbta sprevádzanú pocitom, kedy vám je veľmi zle.

Hlásené boli nasledujúce vedľajšie účinky. Ak vám niektorý z nich spôsobuje problémy, alebo ak pretrvávajú dlhšie ako jeden týždeň, kontaktujte vášho lekára.
Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): závraty, ospalosť; búšenie srdca (vnímanie tlkotu vášho srdca); začervenanie, opuch členkov (edém); bolesti brucha, nutkanie na vracanie (nauzea).
Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): zmeny nálady, úzkosť, depresia, nespavosť, tras, poruchy chuti, mdloby, strata vnímania bolesti; poruchy videnia, zhoršenie videnia, zvonenie v ušiach; nízky tlak krvi; kýchanie/nádcha spôsobené zápalom nosovej sliznice (rinitída); tráviace ťažkosti, vracanie; vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, svrbenie kože, zmeny sfarbenia pokožky; ťažkosti pri močení, zvýšená potreba močiť v noci, zvýšený počet močení; neschopnosť dosiahnuť erekciu, bolesť/citlivosť alebo zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, celková nevoľnosť, bolesti svalov, svalové kŕče; nárast alebo pokles telesnej hmotnosti.
Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): zmätenosť.
Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): znížený počet bielych krviniek, pokles počtu krvných doštičiek, ktorý môže viesť k nezvyčajným modrinám alebo náhlemu krvácaniu (poškodenie červených krviniek); zvýšený obsah glukózy v krvi (hyperglykémia); opuch ďasien, nadúvanie brucha (gastritída); poruchy funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída), zožltnutie kože (žltačka), zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré môže mať vplyv na niektoré výsledky testov; zvýšené napätie vo svaloch; zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou, citlivosť na svetlo; poruchy kombinujúce stuhnutosť, tras a/alebo poruchy pohyblivosti.

Valsartan
Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): pokles počtu červených krviniek, horúčka, bolesť hrdla alebo bolestivé miesta v ústach následkom infekcií; krvácanie alebo vznik podliatin bez zjavnej príčiny; vysoká hladina draslíka v krvi; abnormálne výsledky testov funkcie pečene; zhoršenie funkcie obličiek a závažné zhoršenie funkcie obličiek; opuch, najmä tváre a hrdla; bolesť svalov; vyrážky, purpurovočervené škvrny; horúčka; svrbenie; alergická rerakcia, pľuzgiere na koži (prejav ochorenia nazvaného bulózna dermatitída).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z uvedený účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dafiro

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužite balenie lieku, ktoré je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dafiro obsahuje

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
Liečivá v Dafire sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát) a valsartan. Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu a 80 mg valsartanu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón (typ A); koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza (typ substitúcie 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; mastenec, oxid titaničitý (E171); žltý oxid železitý (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
Liečivá v Dafire sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát) a valsartan. Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu a 160 mg valsartanu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón (typ A); koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza (typ substitúcie 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; mastenec, oxid titaničitý (E171); žltý oxid železitý (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
Liečivá v Dafire sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát) a valsartan. Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu a 160 mg valsartanu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón (typ A); koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza (typ substitúcie 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; mastenec, oxid titaničitý (E171); žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Dafiro a obsah balenia
Dafiro 5 mg/80 mg sú okrúhle tmavožlté tablety s označením „NVR“ na jednej strane a „NV“ na druhej strane. Približná veľkosť: priemer 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg sú oválne tmavožlté tablety s označením „NVR“ na jednej strane a „ECE“ na druhej strane. Približná veľkosť: 14,2 mm (dĺžka) x 5,7 mm (šírka).

Dafiro 10 mg/160 mg sú oválne svetložlté tablety s označením „NVR“ na jednej strane a „UIC“ na druhej strane. Približná veľkosť: 14,2 mm (dĺžka) x 5,7 mm (šírka).

Dafiro je dostupný v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 tabliet a v spoločných baleniach tvorených 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet. Všetky balenia sú dostupné so štandardnými blistrami; balenia s 56, 98 a 280 tabletami sú dostupné aj s perforovanými blistrami s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu