

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VCL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VDL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VEL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VHL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VFL" na drugi. Približna velikost: 19 mm (dolžina) x 7,5 mm (širina).

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Dafiro HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Dafiro HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Dafiro HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Dafiro HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Dafiro HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Dafiro HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Dafiro HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerka amlodipina niso ugotavljali. Pri prehodu ustreznih bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) z jetrno okvaro na zdravilo Dafiro HCT, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina.

##### *Srčno popuščanje in koronarna bolezen*

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Dafiro HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Starejši (starost 65 let in več)*

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov. Pri prehodu ustreznih starejših bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) na zdravilo Dafiro HCT, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Dafiro HCT ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialna hipertenzija.

### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Dafiro HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza.
- Huda okvara ledvic (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurija in bolniki na dializi.
- Sočasna uporaba zdravila Dafiro HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

### Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opažali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Dafiro HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Dafiro HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Dafiro HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

## Spremembe elektrolitov v serumu

### Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Dafiro HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

### Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

### Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Dafiro HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Dafiro HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Dafiro HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

## Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Dafiro HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Dafiro HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odmerka zdravila Dafiro HCT ni treba prilagajati.

## Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije z zdravilom Dafiro HCT potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

## Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Dافیro HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

## Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Dافیro HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

## Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Dافیro HCT takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Dافیro HCT.

## Srčno popuščanje in koronarna bolezen/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Dافیro HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

## Stenoza aortne in mitralne zaklopke

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

## Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Dafirol HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

### Sistemiški eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemiški eritematozni lupus.

### Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Dafirol HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Dafirol HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Dafirol HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

### Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Dafirol HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

### Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

## Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

## Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

## Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

## Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

## Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Dafiro HCT ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.



#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Dafiro HCT z drugimi zdravili niso izvedli. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Dafiro HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

<b>posamezna sestavina zdravila Dafiro HCT</b>	<b>znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom</b>	<b>učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom</b>
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II, vključno z valsartanom ali tiazidov, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Ker tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, uporaba zdravila Dafiro HCT lahko predvidoma poveča toksične učinke litija. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.
valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
<b>Dafiro HCT</b>		
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.
	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
valsartan in hidroklorotiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (&gt;3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Dafiro HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.

HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzročata amantadin.
	<i>antiholinergične učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki) – metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila.  Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	<i>ciklosporin</i>	Sočasna zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	<i>Citotoksične učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
	<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzročata digitalis.
	<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.
	<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
	<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

*Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

#### Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

#### Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
---

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

#### Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Dafiro HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Dafiro HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Dafiro HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Dafiro HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

## Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Dafiro HCT ni.

### Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m<sup>2</sup> pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

### Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Dafiro HCT in vozijo motorna vozila ali uporabljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dafiro HCT, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

## **4.8 Neželeni učinki**

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Dafiro HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Dafiro HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnost zdravila Dafiro HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja z zdravilom Dafiro HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opazili nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi tretirnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Dafiro HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

#### Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštetni po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Dafiro HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Dafiro HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, odpoved kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkalozna	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki	
Psihiatrične motnje	depresija	--	občasni	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
	zmedenost	--	redki	--	--

Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevizija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
hipoestezija	--	občasni	--	--	
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	motnja vida	--	občasni	--	--
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki
	odstop žilnice	--	--	--	pogostnost neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vrtočlavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)	--	--	--	zelo redki
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--



Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	patološke vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi	--	zelo redki**	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	bulozni dermatitis	--	--	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	zelo redki	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	pogostnost neznana	--	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	--	zelo redki	--	--
	Stevens-Johnson sindrom	--	zelo redki	--	--
Quinckerjev edem	--	zelo redki	--	--	

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgija	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
	otekanje gležnjev	--	pogosti	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v krvi	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturija	--	občasni	--	--
	polakisurija	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v krvi	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

\* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

\*\* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

## Opis izbranih neželenih učinkov

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Dafiro HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

### Zdravljenje

#### *Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid*

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Dafiro HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

#### *Amlodipin*

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

#### *Valsartan*

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

#### *Hidroklorotiazid*

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II, druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX01.

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Dafiro HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

#### Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

##### *Klinična učinkovitost in varnost*

Zdravilo Dafiro HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Dafiro HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Dafiro HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Dafiro HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ( $p < 0,0001$ ).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazili klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

#### Amlodipin

##### *Mehanizem delovanja*

Amlodipin v zdravilu Dafiro HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak.

##### *Farmakodinamični učinki*

Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na  $dp/dt$  in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost  $p=0,65$ . Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo  $p < 0,001$ ). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02;  $p=0,20$ ).

## Valsartan

### Mehanizem delovanja

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT<sub>1</sub>, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

### Klinična učinkovitost in varnost

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

## Hidroklorotiazid

### Mehanizem delovanja

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl<sup>-</sup> ione na skupnem prenašalcu Na<sup>+</sup> in Cl<sup>-</sup> ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

### *Nemelanomski kožni rak*

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem oboj (odds ratio (OR)) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Dafiro HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## Drugo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzinskih receptorjev so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzinskih receptorjev, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

### Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Dafiro HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

### Amlodipin

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

#### Biotransformacija

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

#### Izločanje

Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

## Valsartan

### Absorpcija

Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{\max}$ ) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

### Biotransformacija

Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

### Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  uro in  $t_{1/2\beta}$  približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urin (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

## Hidroklorotiazid

### Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ( $t_{\max}$  približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

### Biotransformacija

Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

### Izločanje

V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

## Posebne populacije

### Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.



### Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

### Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojinu, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Dafiro HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Dafiro HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Dafiro HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Dafiro HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

## Amlodipin

### Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg .

### Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m<sup>2</sup>), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

### Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

\*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

## Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana vrednost dušika sečnine v krvi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri primerljivih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, med drugim do zvišanja vrednosti dušika sečnine in kreatinina v krvi.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

##### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4000  
smukec

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

##### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
makrogol 4000  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

##### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
makrogol 4000  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

## Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
makrogol 4000  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

## Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
makrogol 4000  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.  
Velikosti pakiranja: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.  
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:  
Velikosti pakiranja: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.  
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/574/001-012

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/574/049-060

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. november 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 4. julij 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/001	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/002	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/003	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/004	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/005	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/006	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/007	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/008	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/009	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/010	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
70x1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/012	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/011	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (4 škatle po 70x1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/012 280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)  
EU/1/09/574/011 280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/574/013	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/014	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/015	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/016	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/017	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/018	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/019	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/020	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/021	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/022	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
70x1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/024	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/023	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (4 škatle po 70x1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/024	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/023	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/574/025	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/026	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/027	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/028	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/029	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/030	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/031	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/032	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/033	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/034	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
70x1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/036	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/035	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (4 škatle po 70x1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/036	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/035	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/574/037	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/038	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/039	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/040	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/041	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/042	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/043	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/044	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/045	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/046	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
70x1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/048	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/047	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (4 škatle po 70x1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/048	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/047	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/574/049	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/050	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/051	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/052	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/053	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/054	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/055	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/574/056	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/057	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/574/058	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
70x1 filmsko obložena tableta. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/060	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/059	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (20 škatel po 14) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (4 škatle po 70x1) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/574/060	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/574/059	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**  
**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete**  
**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete**  
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dafiro HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dafiro HCT
3. Kako jemati zdravilo Dafiro HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dafiro HCT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Dafiro HCT in za kaj ga uporabljamo

Tablete Dafiro HCT vsebujejo tri učinkovine: amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Vse tri pomagajo obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino snovi z imenom "tiazidni diuretiki". Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Kot posledica vseh treh mehanizmov se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Dafiro HCT uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, pri katerih je krvni tlak že urejen, kadar jemljejo amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid in bi jim ustrezalo jemanje ene same tablete, ki vsebuje vse tri učinkovine.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dafiro HCT

### Ne jemljite zdravila Dafiro HCT

- če ste noseči več kot 3 mesece. (Priporočeno je, da se zdravilu Dafiro HCT izogibate tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost.)
- če ste alergični na amlodipin, na kateri koli zaviralec kalcijevih kanalčkov, valsartan, hidroklorotiazid, zdravila sulfonamidne vrste (zdravila za zdravljenje okužb v prsnem košu in okužb sečil) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če domnevate, da bi lahko bili alergični, ne vzemite zdravila Dafiro HCT in se posvetujte z zdravnikom;
- če imate bolezen jeter, poškodbe manjših žolčnih izvodil v jetrih (biliarno cirozo), kar povzroča zastoj žolča v jetrih (holestazo);
- če imate **hude** težave z ledvicami ali se zdravite z dializo;
- če ne morete izločati urina (anurija);
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju, ki ga prejimate za zviševanje ravni kalija ali natrija v krvi;
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju, ki ga prejimate za zniževanje ravni kalcija v krvi;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline);
- če imate zelo znižan krvni tlak (hipotenzijo);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo) ali kardiogeni šok (stanje, v katerem srce ne more črpati dovolj močno, da bi oskrbelo telo s krvjo);
- če imate srčno popuščanje po srčnem infarktu;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

**Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Dafiro HCT, temveč povejte zdravniku.**

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dafiro HCT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če imate v krvi nizke ravni kalija ali magnezija (s simptomi, kot so šibkost mišic, mišični krči in nepravilen srčni ritem, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi nizke ravni natrija (s simptomi, kot so utrujenost, zmedenost, trzanje mišic in napadi krčev, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi visoko raven kalcija (s simptomi, kot so slabost, bruhanje, zapeka, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic, ali brez teh simptomov);
- če imate težave z ledvicami, če so vam presadili ledvico ali so vam povedali, da imate zoženje ledvičnih arterij;
- če imate težave z jetri;
- če imate ali ste imeli kdaj prej srčno popuščanje ali koronarno bolezen, zlasti če vam je zdravnik predpisal najvišji odmerek zdravila Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg);
- če ste preživeli srčni infarkt. Natančno se držite zdravnikovih navodil glede začetnega odmerka. Zdravnik bo morda pregledal tudi delovanje vaših ledvic;
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo);
- če imate aldosteronizem, to je bolezen, pri kateri nadledvični žlezi tvorita preveč hormona aldosterona. Če imate to bolezen, uporaba zdravila Dafiro HCT za vas ni priporočena;
- če imate bolezen, ki se imenuje sistemski eritematozni lupus (ki ga kratko imenujemo tudi "lupus" ali s kratico "SLE");
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate visoke ravni holesterola ali trigliceridov v krvi;
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr izpuščaj;
- če ste že imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali na diuretike (skupino zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode"), zlasti če imate astmo ali alergije;
- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska);

- če je v času jemanja drugih zdravil (kar vključuje tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze) pri vas prišlo do otekanja, zlasti v obraz in grlo oziroma žrelo. Če opazite navedene simptome, takoj prenehajte jemati zdravilo Dafiro HCT in obvestite svojega zdravnika. V tem primeru zdravila Dafiro HCT nikoli več ne smete več jemati;
- če med zdravljenjem z zdravilom Dafiro HCT pride do omotičnosti in/ali izgube zavesti, čimprej obvestite zdravnika;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko znaka kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali povišanja očesnega tlaka, in se lahko pojavita v nekaj urah do enega tedna jemanja zdravila Dafiro HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
  - aliskiren.
- če ste imeli kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila Dafiro HCT zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočinov pljučih). Če se vam po jemanju zdravila Dafiro HCT pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Dafiro HCT”.

**Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.**

### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Dafiro HCT ni priporočena.

### **Starejši ljudje (stari 65 let in več)**

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Dafiro HCT v enakih odmerkih kot drugi odrasli in na povsem enak način, kot so prej jemali tri učinkovine amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Starejšim bolnikom, zlasti tistim, ki uporabljajo najvišji odmerek zdravila Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg), je treba redno meriti krvni tlak.

### **Druga zdravila in zdravilo Dafiro HCT**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To je še posebej pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

#### Sočasno ne jemljite:

- litija (zdravila, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- zdravil ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin;
- zaviralcev ACE ali aliskirena (glejte tudi informacije pod naslovoma “Ne jemljite zdravila Dafiro HCT” in “Opozorila in previdnostni ukrepi”).

### Previdnost je potrebna pri uporabi:

- alkohola, uspalnih tablet in anestetikov (zdravil, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege);
- amantadina (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- antiholinergičnih zdravil (zdravil za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji);
- antikonvulzivnih zdravil in stabilizatorjev razpoloženja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije in bipolarni motnje razpoloženja (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, fosfenitoina, primidona);
- holestiramina, holestipola ali drugih izmenjevalnih smol (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- ciklosporina (zdravila, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu);
- citotoksičnih zdravil (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosamid;
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- jodiranih kontrastnih sredstev (sredstev, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini);
- zdravil za zdravljenje protina, na primer alopurinola;
- zdravil, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid);
- zdravil, ki lahko sprožijo "torsades de pointes" (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, amfotericin ali penicilin G;
- zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kot sta adrenalin ali noradrenalin;
- zdravil za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje razjed in vnetja požiralnika (karbenoksolona);
- zdravil za lajšanje bolečin in vnetja, posebno nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2);
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami);
- nitroglicerina in drugih nitratov ter učinkovin, ki jih imenujemo "vazodilatatorji";
- drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, vključno z metildopo;
- rifampicina (ki ga uporabljamo za zdravljenje npr. tuberkuloze), eritromicin, klaritromicin (antibiotiki);
- šentjanževke;
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- vitamina D in kalcijevih soli.

### **Zdravilo Dafiro HCT skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Ljudje, ki jim je zdravnik predpisal zdravilo Dafiro HCT, ne smejo uživati grenivk in grenivkinega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Dafiro HCT pri zniževanju krvnega tlaka. Pred uživanjem alkohola se posvetujte s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete omočni ali izgubite zavest.

## **Nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

**Zdravniku morate povedati**, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Dafiro HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Dafiro HCT. Jemanje zdravila Dafiro HCT v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

### Dojenje

**Zdravniku morate povedati**, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko. Zdravljenje z zdravilom Dafiro HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebej če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zaradi tega zdravila lahko postanete omotični oziroma zaspani, lahko vam postane slabo ali vas boli glava. Če pride do teh simptomov, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Dafiro HCT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Dafiro HCT je **ena tableta** na dan.

- Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.
- Tablete pogoltnite cele, zaužijte jih s kozarcem vode.
- Zdravilo Dafiro HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Dafiro HCT ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

Ne prekoračite predpisanega odmerka.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dafiro HCT, kot bi smeli**

Če ste nehote vzeli preveč tablet zdravila Dafiro HCT, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. V pljučih se vam lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost. Do tega lahko pride tudi šele 24–48 ur po zaužitju.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Dafiro HCT**

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, takoj ko se spomnite in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, enostavno vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. **Ne vzemite** dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Dafiro HCT**

Če prenehate jemati zdravilo Dafiro HCT, se lahko vaša bolezen poslabša. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam ni tako naročil zdravnik.

### **Redno jemljite to zdravilo, tudi če se počutite dobro**

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot pri vsaki kombinaciji, ki vsebuje tri učinkovine, ni mogoče izključiti neželenih učinkov, ki so povezani s posameznimi sestavinami. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Dafiro HCT ali pri uporabi katere od treh učinkovin (amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida), so navedeni spodaj in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Dafiro HCT.

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če po jemanju tega zdravila opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:**

*Pogosti (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov):*

- omotičnost
- nizek krvni tlak (občutek slabosti, omotica, nenadna izguba zavesti)

*Občasni (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov):*

- zelo zmanjšano izločanje urina (zmanjšano delovanje ledvic)

*Redki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov):*

- spontana krvavitev
- nepravilen srčni utrip
- bolezen jeter

*Zelo redki (pojavijo se pri največ 1 od 10.000 bolnikov):*

- nenadno piskajoče dihanje, bolečine v prsih, kratka sapa ali težave z dihanjem
- otekanje očesnih vek, obraza ali ustnic
- otekanje jezika in grla, ki zelo oteži dihanje
- hude kožne reakcije, vključno s hudim kožnim izpuščajem, koprivnico, pordelostjo kože po celem telesu, močnim srbenjem, pojavljanjem mehurjev, lupljenjem in otekanjem kože, vnetjem sluznic (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ) in drugimi alergijskimi reakcijami
- akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost)
- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu in hrbtu, ki jih spremlja zelo slabo počutje
- oslabeledost, podplutbe, zvišana telesna temperatura in pogoste okužbe
- okorelost



**Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

*Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

- nizka raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

*Pogosti (pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- zaspanost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)
- vročinski oblivi
- otekanje gležnjev (edem)
- bolečine v trebuhu
- bolečine v trebuhu po obroku
- utrujenost
- glavobol
- pogosto uriniranje
- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- siljenje na bruhanje in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

*Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):*

- hitro bitje srca
- vrtoglavost
- motnje vida
- nelagodje v želodcu
- bolečina v prsih
- zvišana raven dušika iz sečne kisline, kreatinina in sečne kisline v krvi
- visoka raven kalcija, maščob ali natrija v krvi
- znižanje ravni kalija v krvi
- zadah
- driska
- suha usta
- povečanje telesne mase
- izguba apetita
- motnje okušanja
- bolečine v hrbtu
- otekanje sklepov
- mišični krči/šibkost/bolečina
- bolečina v okončinah
- nezmožnost normalnega stanja ali hoje
- oslabelost
- motnje koordinacije
- omotičnost pri vstajanju ali po telesnem naporu
- pomanjkanje energije
- motnje spanja
- mravljinčenje ali odrevenelost

- nevropatija
- nenadna začasna izguba zavesti
- nizek krvni tlak pri vstajanju
- kašelj
- zadihanost
- draženje grla/žrela
- čezmerno znojenje
- srbenje
- otekanje, rdečina in bolečina v poteku vene
- rdečina kože
- tresenje
- spremembe razpoloženja
- tesnoba
- depresija
- nespečnost
- motnje okušanja
- omedlevica
- izguba občutka za bolečino
- motnje vida
- okvara vida
- zvonjenje v ušesih
- kihanje/izcedek iz nosu zaradi vnetja nosne sluznice (rinitis)
- spremenjen ritem in narava odvajanja blata
- slaba prebava
- izpadanje las in dlak
- srbeča koža
- obarvanost kože
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- zvečana pogostnost uriniranja
- neprijeten občutek v dojkah ali čezmerna rast tkiva v dojkah pri moških
- bolečine
- slabo počutje
- zmanjšanje telesne mase

*Redki (pojavi se pri največ 1 od 1.000 bolnikov):*

- znižano število trombocitov (včasih s krvavitvami ali podplutbami)
- sladkor v urinu
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- vijolične kožne lise
- bolezni ledvic
- zmedenost

*Zelo redki (pojavi se pri največ 1 od 10.000 bolnikov):*

- znižanje števila belih krvnih celic
- znižanje števila trombocitov, kar lahko povzroči večjo nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam (poškodba rdečih krvnih celic)
- otekanje dlesni
- napenjanje v trebuhu (gastritis)
- vnetje jeter (hepatitis)
- porumenelost kože (zlatenica)
- zvišanje ravni jetrnih encimov, kar se lahko pokaže pri nekaterih laboratorijskih preiskavah
- zvečana napetost mišic
- vnetje krvnih žil, pogosto s kožnim izpuščajem
- občutljivost na svetlobo
- motnje, ki združujejo okorelost, tremor in/ali motnje gibanja
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija, nenormalno razpadanje rdečih krvnih celic bodisi v krvnih žilah ali kje drugje v telesu)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

*Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):*

- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, zvišana raven kalija v krvi, nizko število rdečih krvnih celic
- nenormalna rdeča krvna slika
- nizka koncentracija določene vrste levkocitov in trombocitov
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi
- patološke vrednosti testov jetrne funkcije
- zelo zmanjšano izločanje urina
- vnetje krvnih žil
- šibkost, podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali akutni glavkom z zaprtim zakotjem)
- zadihanost
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- pojavljanje mehurjev na koži (znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni dermatitis)
- kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Dafiro HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Dafiro HCT ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Dafiro HCT

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovine v zdravilu Dafiro HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovine v zdravilu Dafiro HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovine v zdravilu Dafiro HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovine v zdravilu Dafiro HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, rumeni železov oksid (E172).

### **Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovine v zdravilu Dafiro HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid. Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon (tipa A), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, rumeni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Dafiro HCT in vsebina pakiranja**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so bele ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VCL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so blede rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VDL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VEL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rjavo rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VHL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rjavo rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VFL" na drugi. Približna velikost: 19 mm (dolžina) x 7,5 mm (širina).

Tablete Dafiro HCT so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet, v skupnih pakiranjih z 280 tabletami (vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet ali 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet), in v bolnišničnih pakiranjih, ki vsebujejo 56, 98 ali 280 tablet v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 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**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.