

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter

Mørkegul, rund filmovertukket tablet med facetslebne kanter, præget med "NVR" på den ene side og "NV" på den anden side. Størrelse: ca. 8,20 mm i diameter.

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Mørkegul, oval filmovertukket tablet, præget med "NVR" på den ene side og "ECE" på den anden side. Størrelse: ca. 14,2 mm (længde) x 5,7 mm (bredde).

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Lysegul, oval filmovertukket tablet, præget med "NVR" på den ene side og "UIC" på den anden side. Størrelse: ca. 14,2 mm (længde) x 5,7 mm (bredde).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Dafiro er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin eller valsartan monoterapi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Dafirol er én tablet daglig.

Dafirol 5 mg/80 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg alene.

Dafirol 5 mg/160 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg alene.

Dafirol 10 mg/160 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg alene eller med Dafirol 5 mg/160 mg.

Dafirol kan tages uden hensyn til fødeindtagelse.

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter (dvs. amlodipin og valsartan), inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Patienter, som får valsartan og amlodipin fra hver sin tablet/kapsel, kan for nemhedens skyld skifte til Dafirol med den samme dosis af hver komponent.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen tilgængelige kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. DafirolDet er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Det tilrådes at monitorere kalium og kreatinin ved moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dafirol er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed, når Dafirol gives til patienter med nedsat leverfunktion eller biliære obstruktive lidelser (se pkt. 4.4). Den maksimale anbefalede dosis til patienter med letlet til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan. Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Når egnede hypertensive patienter (se pkt. 4.1) med nedsat leverfunktion skiftes til amlodipin eller Dafirol, skal den laveste tilgængelige dosis af henholdsvis amlodipin-monoterapi eller amlodipinkombination anvendes.

Ældre (65 år eller derover)

Der skal udvises forsigtighed, når dosis øges til ældre patienter. Når egnede hypertensive patienter (se pkt. 4.1) skiftes til amlodipin eller Dafirol, skal den laveste tilgængelige dosis af henholdsvis amlodipin-monoterapi eller amlodipinkombination anvendes.

Pædiatrisk population

Dafiro's sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Det anbefales at tage Dafirol med lidt vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alvorligt nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller kolestase.
- Samtidig brug af Dafiro og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Svær hypotension.
- Shock, herunder kardiogent shock.
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og udtalt aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes til at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Under placebokontrollerede studier blev der set udtalt hypotension hos 0,4% af patienterne med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med Dafiro. Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter med et aktiveret renin-angiotensin-system (f.eks. patienter med væske- og/eller natrium mangel, der får høje doser af diuretika), som behandles med angiotensin-receptorblokkere. Det anbefales, at denne tilstand korrigeres før administration af Dafiro, eller at der foretages tæt medicinsk overvågning ved behandlingens start.

Hvis der forekommer hypotension med Dafiro, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af isotonisk natriumchlorid. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

Hyperkaliæmi

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller anden medicin, som øger indholdet af kalium (heparin osv.), skal foretages med forsigtighed og under hyppig monitorering af kaliumniveauet.

Nyrearteriestenose

Dafiro skal anvendes med forsigtighed ved behandling af hypertension hos patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre, da blod-urea og serum-kreatinin kan stige hos disse patienter.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Dafiro til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt via galden. Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Der bør udvises særlig forsigtighed, når Dafiro gives til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller biliære obstruktive lidelser.

Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR >30 ml/min/1,73 m²). Det tilrådes at monitorere kaliumniveauet og kreatinin ved moderat nedsat nyrefunktion.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin II-antagonisten, valsartan, da deres renin-angiotensin-system er påvirket af den primære lidelse.

Angioødem

Angioødem, herunder opsvulmning af larynx og glottis, som forårsager luftvejsobstruktion, og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge er blevet rapporteret hos patienter i behandling med valsartan. Nogle af disse patienter havde tidligere udviklet angioødem ved behandling med andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere. Dafiro skal seponeres straks hos patienter, som udvikler angioødem, og behandlingen bør ikke genoptages.

Hjertesvigt/post-myokardieinfarkt

Som konsekvens af hæmningen af renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan der sandsynligvis forekomme ændringer i nyrefunktionen hos særligt udsatte patienter. Hos patienter med alvorligt hjertesvigt, hvis nyrefunktion afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet, er behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-receptorantagonister blevet forbundet med oliguri og/eller progressiv azotæmi og (sjældent) med akut nyresvigt og/eller død. Tilsvarende udfald er blevet rapporteret med valsartan. Evaluering af patienter med hjertesvigt eller post-myokardieinfarkt bør altid indeholde en vurdering af nyrefunktionen.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af amlodipin hos patienter med NYHA-klasse (New York Heart Association klassificering) III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, blev amlodipin forbundet med øget rapportering af pulmonært ødem. Dette til trods for, at der ikke var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.

Calciumantagonister, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og død.

Aorta- og mitralklapstenose

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed hos patienter, der lider af mitralklapstenose eller signifikant aortastenose, som ikke er af høj grad.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og ARBer eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med ARBer eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelt hæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og ARBer bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Dafiro er ikke undersøgt i andre patientgrupper end hypertension.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Almindelige interaktioner med kombinationen

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med Dafiro og andre lægemidler.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug

Andre antihypertensive stoffer

Almindelige anvendte antihypertensive stoffer (f.eks. alfablokkere, diuretika) og andre lægemidler, som kan forårsage hypotensive bivirkninger (f.eks. tricykliske antidepressiva, alfablokkere til behandling af benign prostata hyperplasi) kan øge kombinationens antihypertensive virkning.

Interaktioner forbundet med amlodipin

Samtidig brug frarådes

Grapefrugt eller grapefrugtjuice

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtryksænkende effekt.

Forsigtighed ved samtidig brug

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakonzentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

CYP3A4-inducerende stoffer (antikrampemidler [f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikon)

Ved samtidig administration af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakonzentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket skal derfor overvåges, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig administration af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (fx rifampicin, perikon).

Simvastatin

Samtidig administration af multiple doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin har resulteret i en 77% stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Dantrolen (infusion)

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Tacrolimus

Der er en risiko for øget blodniveauer af tacrolimus ved samtidig administrering med amlodipin. For at undgå toksicitet fra tacrolimus, kræver administrering af amlodipin til en patient, der behandles med tacrolimus, overvågning af blodniveauerne af tacrolimus og dosisjustering af tacrolimus efter behov.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug

Andre

I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

Interaktioner forbundet med valsartan

Samtidig brug frarådes

Lithium

Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan. Tæt monitorering af lithiumkoncentrationen i serum anbefales derfor ved samtidig brug. Hvis der samtidig gives et diuretikum, kan risikoen for lithiumtoksicitet muligvis være yderligere øget med Dafiro.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller anden medicin, som øger kaliumniveauet

Hvis der i kombination med valsartan udskrives et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauet, bør kaliumindholdet i plasma monitoreres.

Forsigtighed ved samtidig brug

Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID

Når angiotensin II-antagonister gives samtidig med NSAID, kan der opstå svækkelse af den antihypertensive virkning. Yderligere kan samtidig brug af angiotensin II-antagonister og NSAID føre til øget risiko for forværring af nyrefunktionen samt en øgning af serumkalium. Det anbefales derfor at monitorere nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen og at sørge for passende hydrering af patienten.

Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)

Resultatet af et *in vitro* studie med humant levervæv indikerede, at valsartan er substrat for den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1 og af den hepatiske effluxtransportør MRP2. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir) kan øge den systemiske eksponering for valsartan.

Dobbelt hæmning af RAAS med ARBer, ACE-hæmmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARBer eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypertension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Andre

Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Amlodipin

Sikkerheden af amlodipin under graviditet er ikke klarlagt. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Amlodipin bør kun anvendes under graviditet, hvis der ikke findes et mere sikkert alternativ, og hvis selve sygdommen indebærer en større risiko for moderen og for fosteret.

Valsartan

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) under første trimester af graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).
--

Epidemiologiske data angående risikoen for teratogenicitet efter eksponering af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En lille forøget risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af angiotensin II-antagonister (AIIA), men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes til at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Eksponering af AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten er kendt for at medføre toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kraniel retarderet knogledannelse) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA skal observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Amlodipin udskilles i modermælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i et interkvartilområdet på 3-7% med et maksimum på 15%. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt. Daifiro frarådes under amning, da der ikke findes tilgængelig information angående brug af Daifiro under amning. I stedet foretrækkes alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler ved amning, især ved amning af et nyfødt spædbarn eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med Daifiro.

Valsartan

Valsartan havde ingen ugunstige virkninger på reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag. Denne dosis er 6 gange den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m² (beregninger antager en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg).

Amlodipin

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter, som fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Dafiro, skal være opmærksomme på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

Amlodipin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre til moderat grad. Hos patienter, der tager amlodipin, og som får bivirkninger som svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, kan reaktionsevnen blive påvirket.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

Dafiros sikkerhed er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med 5.175 patienter, hvoraf 2.613 modtog valsartan i kombination med amlodipin. Følgende bivirkninger viste sig at være de hyppigste eller de mest signifikante eller alvorlige: nasofaryngitis, influenza, hypersensitivitet, hovedpine, synkope, ortostatisk hypotension, ødem, fingertryksødem, ansigtsødem, perifert ødem, træthed, rødmen, asteni og hedeure.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA organklasse	Bivirkninger	Frekvens		
		Dafiro	Amlodipin	Valsartan
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis	Almindelig	--	--
	Influenza	Almindelig	--	--
Blod og lymfesystem	Nedsat hæmoglobin og hæmatokrit	--	--	Ikke kendt
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt
	Trombocytopeni, sometider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi	--	Meget sjælden	--
	Hyponatriæmi	Ikke almindelig	--	--
Psykiske forstyrrelser	Depression	--	Ikke almindelig	--
	Angst	Sjælden	--	--
	Insomni/søvnforstyrrelser	--	Ikke almindelig	--
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--
	Konfusion	--	Sjælden	--

Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--
	Svimmelhed	Ikke almindelig	Almindelig	--
	Postural svimmelhed	Ikke almindelig	--	--
	Smagsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--
	Ekstrapyramidalt syndrom	--	Ikke kendt	--
	Hovedpine	Almindelig	Almindelig	--
	Hypertoni	--	Meget sjælden	--
	Paræstesi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--
	Perifer neuropati, neuropati	--	Meget sjælden	--
	Døsighed	Ikke almindelig	Almindelig	--
	Synkope	--	Ikke almindelig	--
	Tremor	--	Ikke almindelig	--
	Hypæstesi	--	Ikke almindelig	--
Øjne	Synsforstyrrelser	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--
Øre og labyrinth	Tinnitus	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Vertigo	Ikke almindelig	--	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig	Almindelig	--
	Synkope	Sjælden	--	--
	Takykardi	Ikke almindelig	--	--
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer)	--	Meget sjælden	--
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--
Vaskulære sygdomme	Anfaldsvis ansigtsrødme	--	Almindelig	--
	Hypotension	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--
	Vaskulitis	--	Meget sjælden	Ikke kendt

Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke almindelig
	Dyspnø	--	Ikke almindelig	--
	Faryngolaryngeale smerter	Ikke almindelig	--	--
	Rhinitis	--	Ikke almindelig	--
Mave-tarm-kanalen	Abdominalt ubehag, øvre abdominalsmerter	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Ændring i afføringsvaner	--	Ikke almindelig	--
	Obstipation	Ikke almindelig	--	--
	Diarré	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--
	Mundtørhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--
	Dyspepsi	--	Ikke almindelig	--
	Gastritis	--	Meget sjælden	--
	Gingival hyperplasi	--	Meget sjælden	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--
	Opkastning	--	Ikke almindelig	--
	Unormale leverfunktionstests, inklusive forhøjet bilirubin i blodet	--	Meget sjælden*	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Hepatitis	--	Meget sjælden	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsot	--	Meget sjælden	--

Hud og subkutane væv	Alopeci	--	Ikke almindelig	--
	Angioødem	--	Meget sjælden	Ikke kendt
	Bulløs dermatit	--	--	Ikke kendt
	Erytem	Ikke almindelig	--	--
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--
	Eksantem	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Hyperhidrose	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Lysfølsomhed	--	Ikke almindelig	--
	Pruritus	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke kendt
	Purpura	--	Ikke almindelig	--
	Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
	Misfarvning af huden	--	Ikke almindelig	--
	Urticaria og andre former for udslæt	--	Meget sjælden	--
	Eksfoliativ dermatitis	--	Meget sjælden	--
	Stevens-Johnsons syndrom	--	Meget sjælden	--
	Quinckes ødem	--	Meget sjælden	--
Knogler, led, muskler og bindevæv	Toksisk epidermal nekrolyse	--	Ikke kendt	--
	Artralgi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--
	Rygsmærter	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--
	Hævede led	Ikke almindelig	--	--
	Muskelspasmer	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Myalgi	--	Ikke almindelig	Ikke kendt
	Hævede ankler	--	Almindelig	--
Nyrer og urinveje	Tyngdefølelse	Sjælden	--	--
	Forhøjet kreatinin i blodet	--	--	Ikke kendt
	Vandladningsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--
	Nykturi	--	Ikke almindelig	--
	Pollakisuri	Sjælden	Ikke almindelig	--
	Polyuri	Sjælden	--	--
	Nyresvigt og nedsat nyrefunktion	--	--	Ikke kendt

Det reproduktive system og mammae	Impotens	--	Ikke almindelig	--
	Erektile dysfunktion	Sjælden	--	--
	Gynækomasti	--	Ikke almindelig	--
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ubehag, utilpashed	--	Ikke almindelig	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Ansigtsodem	Almindelig	--	--
	Rødme, hedetur	Almindelig	--	--
	Ikke hjertebetinget brystsmerte	--	Ikke almindelig	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--
	Perifert ødem	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--
	Fingertryksødem	Almindelig	--	--
Undersøgelser	Forhøjet kalium i blodet	--	--	Ikke kendt
	Vægtøgning	--	Ikke almindelig	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--

* Ofte som følge af kolestase

Yderligere information for kombinationen

Perifert ødem, en kendt bivirkning ved amlodipin, blev generelt observeret ved en lavere incidens hos patienter, som fik amlodipin/valsartan kombinationen end hos patienter, som fik amlodipin alene. I dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier var incidensen af perifert ødem fordelt på dosis følgende:

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

Den gennemsnitlige incidens af perifert ødem fordelt ligeligt over alle doser var 5,1% med amlodipin/valsartan kombinationen.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Bivirkninger, som tidligere er indrapporteret for hver enkelt af de individuelle komponenter (amlodipin eller valsartan), kan også være potentielle bivirkninger med Dafiro, selv i de tilfælde, hvor de ikke er set i kliniske studier eller i perioden efter markedsføring.

Amlodipin

<i>Almindelig</i>	Døsighed, svimmelhed, palpitationer, abdominalsmerter, kvalme, hævede ankler.
<i>Ikke almindelig</i>	Insomni, humørsvingninger (inklusive angst), depression, tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypæstesi, synsforstyrrelser (herunder diplopi), tinnitus, hypotension, dyspnø, rhinitis, opkastning, dyspepsi, alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, eksantem, myalgi, muskelkramper, smerter, vandladningsforstyrrelser, øget vandladningshyppighed, impotens, gynækomasti, brystsmerter, utilpashed, vægtstigning, vægttab.
<i>Sjælden</i>	Konfusion.
<i>Meget sjælden</i>	Leukopeni, trombocytopeni, allergiske reaktioner, hyperglykæmi, hypertoni, perifer neuropati, myokardieinfarkt, arytmie (herunder bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimren), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi, hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymmer*, angioødem, erythema multiforme, urticaria, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, quinckes ødem, lysfølsomhed.
<i>Ikke kendt</i>	Toksisk epidermal nekrolyse
*oftest som følge af kolestase.	

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Valsartan

<i>Ikke kendt</i>	Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, neutropeni, trombocytopeni, øget serumkalium, forhøjede leverfunktionstal, inklusive øget serum-bilirubin, nyresvigt og nedsat nyrefunktion, forhøjet serum-kreatinin, angioødem, myalgi, vaskulitis, overfølsomhed inklusive serumsyge.
-------------------	--

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Dafiro. Det væsentligste symptom på overdosering med valsartan er risikoen for udtalt hypotension med svimmelhed. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilation og risiko for reflekt-takykardi. For amlodipin har der været indrapporteret udtalt og potentielt langvarigt systemisk hypotension, inklusive shock med dødelig udgang.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af ikke-kardiogent lungeødem som følge af overdosering med amlodipin, hvilket kan forekomme med forsinket indtræden (24-48 timer efter indtagelse), og som kræver ventilatorisk støtte. Indledende genoplivningstiltag (herunder væskeoverload) for at opretholde perfusion og hjertevolumen kan være udløsende faktorer.

Behandling

Hvis overdoseringen er sket kort tid forinden, skal det overvejes at fremkalde opkastning eller foretage en maveskyllning. Indgift af aktivt kul til raske frivillige øjeblikkeligt eller op til 2 timer efter indtagelse af amlodipin har vist, at det signifikant nedsætter absorptionen af amlodipin. Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med Dafiro kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling, inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævede ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen eller urinproduktion. En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Det er næppe sandsynligt, at valsartan eller amlodipin fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler der virker på renin-angiotensin-systemet; angiotensin-II-antagonister, kombinationer; angiotensin-II-antagonister og calciumkanal-blokkere, ATC-kode: C09DB01

Dafiro kombinerer to antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og valsartan tilhører klassen kaldet angiotensin II-antagonister. Kombinationen af disse stoffer har en additiv virkning ved i større grad at nedsætte blodtrykket end hver komponent alene.

Amlodipin/valsartan

Kombinationen af amlodipin og valsartan giver et dosisrelateret, additivt blodtryksfald i hele det terapeutiske dosisinterval. Den antihypertensive virkning af en enkelt kombinationsdosis varer over 24 timer.

Placebokontrollerede studier

Mere end 1.400 hypertensive patienter har fået Dafiro en gang daglig i to placebokontrollerede studier. Voksne med let til moderat ukompliceret essentiel hypertension (middel siddende diastolisk blodtryk ≥ 95 og < 110 mmHg) blev inkluderet. Patienter med høje kardiovaskulære risici – hjertesvigt, type I- og dårligt kontrolleret type II-diabetes og en historie med myokardieinfarkt eller slagtilfælde inden for det sidste år – blev ekskluderet.

Aktivt kontrollerede studier med patienter, som ikke responderer på monoterapi

Et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppestudie undersøgte patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med valsartan 160 mg, med henblik på en normalisering af blodtrykket (defineret som middel siddende diastolisk blodtryk < 90 mmHg ved slutningen af studiet). Resultaterne af dette studie, viste en normalisering af blodtrykket hos 75% af patienterne behandlet med amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, og hos 62% af patienterne behandlet med amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, sammenlignet med en normalisering af blodtrykket hos 53% af patienterne, som forblev på valsartan 160 mg. Tillæg af amlodipin 10 mg og 5 mg gav et yderligere nedsat systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 6,0/4,8 mmHg og 3,9/2,9 mmHg sammenlignet med patienter, som forblev på valsartan 160 mg alene.

Et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppestudie undersøgte patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg, med henblik på en normalisering af blodtrykket (defineret som middel siddende diastolisk blodtryk < 90 mmHg ved slutningen af studiet). Resultaterne af dette studie, viste en normalisering af blodtrykket hos 78% af patienterne behandlet med amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, sammenlignet med en normalisering af blodtrykket hos 67% af patienterne, som forblev på amlodipin 10 mg. Tillæg af valsartan 160 mg gav et yderligere nedsat systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 2,9/2,1 mmHg sammenlignet med patienter, som forblev på amlodipin 10 mg alene.

Dafiro er også undersøgt i et aktivt kontrolleret studie med 130 hypertensive patienter med middel siddende diastolisk blodtryk ≥ 110 mmHg og < 120 mmHg. I dette studie (baseline blodtryk 171/113 mmHg) nedsatte Dafiro 5 mg/160 mg titreret op til 10 mg/160 mg blodtrykket i siddende stilling med 36/29 mmHg. Til sammenligning nedsatte et behandlingsregime bestående af lisinopril/hydrochlorthiazid 10/12,5 mg titreret op til 20/12,5 mg blodtrykket i siddende stilling med 32/28 mmHg.

I to langtids-og opfølgningsstudier blev effekten af Dafiropretholdt i over et år. Pludselig seponering af Dafiropre er ikke blevet forbundet med hurtig blodtryksstigning.

Alder, køn, race eller body mass indeks ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) havde ingen indflydelse på Dafiropres virkning.

Dafiropre er ikke undersøgt i andre patientgrupper end hypertension. Valsartan er undersøgt til patienter med post-myokardieinfarkt og hjertesvigt. Amlodipin er undersøgt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Dafiropre hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedadrenal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske studier af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotropisk effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudfunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske studier, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et randomiseret, dobbeltblindet morbiditets-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i stedet for et thiaziddiuretikum, chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved let til moderat hypertension.

I alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre blev randomiseret og fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse fx tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5%), type 2-diabetes (36,1%), HDL-kolesterol $< 35 \text{ mg/dl}$ ($< 0,906 \text{ mmol/l}$) (11,6%), venstre ventrikel-hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9%), aktuel cigaretrykning (21,9%).

Det primære endepunkt var sammensat af dødelig koronarsygdom eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98; 95% KI (0,90-1,07); $p=0,65$. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere i amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2% *versus* 7,7%; RR 1,38; 95% KI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96; 95% KI [0,89-1,02]; $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan er en oral, aktiv, potent og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT₁-receptor subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II's kendte virkninger. Efter hæmning af AT₁-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin II's plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT₂-receptor subtype, som tilsyneladende modvirker virkningen af AT₁-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT₁-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT₁-receptoren end for AT₂-receptoren.

Valsartan hæmmer ikke ACE, også kendt som kininase II, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Da der ikke er nogen effekt på ACE og ingen potensering af bradykinin eller substans P, er det usandsynligt, at angiotensin II-antagonister kan forbindes med hoste. I kliniske studier, hvor valsartan blev sammenlignet med en ACE-hæmmer, var incidensen af tør hoste signifikant ($p < 0,05$) mindre hos patienter i behandling med valsartan end hos patienter i behandling med en ACE-hæmmer (2,6% *versus* 7,9%, henholdsvis). I et klinisk studie med patienter, som tidligere havde haft tør hoste under behandling med en ACE-hæmmer, oplevede 19,5% af patienterne, som fik valsartan, og 19,0% af dem, som fik thiazid-diuretika, hoste. Til sammenligning oplevede 68,5% af patienterne, som blev behandlet med en ACE-hæmmer, hoste ($p < 0,05$). Valsartan bindes ikke til og blokerer ikke andre hormonreceptorer eller ionkanaler, der vides at have betydning for den kardiovaskulære regulering.

Når valsartan gives til patienter med hypertension, sker der et fald i blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Ved administration af en enkelt oral dosis, indsætter den antihypertensive virkning inden for 2 timer hos de fleste patienter. Den maksimale reduktion af blodtrykket opnås inden for 4-6 timer. Den antihypertensive effekt vedvarer i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket inden for 2-4 uger, og den opretholdes ved vedvarende behandling. Pludselig seponering af valsartan har ikke været forbundet med rebound-hypertension eller andre uønskede kliniske hændelser.

Andet: dobbeltblokada af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en ARB er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og ARBer.

ACE-hæmmere og ARBer bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en ARB hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin og valsartan udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan

Efter oral administration af Dafiro opnås maksimal plasmakonzentration for valsartan og amlodipin efter henholdsvis 3 timer og 6-8 timer. Hastigheden og graden af Dafiro-absorptionen er ækvivalent med valsartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

Amlodipin

Absorption: Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakonzentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er beregnet til at være mellem 64% og 80%. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling: Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist, at ca. 97,5% af det cirkulerende stof er bundet til plasma proteiner.

Biotransformation: Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90%) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter.

Elimination: Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage. Ti procent omdannet amlodipin og 60% af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Valsartan

Absorption: Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakonzentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23%. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40% og plasmakonzentrationen (C_{max}) med ca. 50%. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakonzentrationen af valsartan den samme for den bispiste og fastende gruppe. Denne reduktion af AUC er dog ikke ledsaget af klinisk signifikant nedsat terapeutisk effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

Fordeling: Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er omkring 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i udtalt grad i væv. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94-97%), hovedsageligt serumalbumin.

Biotransformation: Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omkring 20% af dosis genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet fundet i plasma ved lave koncentrationer (mindre end 10% af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

Elimination: Valsartan udviser multieksponentiel halveringskinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83% af dosis) og i urin (omkring 13% af dosis) hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30% af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Særlige populationer

Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population.

Ældre (65 år og derover)

Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget areal under kurven (AUC) og øget eliminationshalveringstid. Middel systemisk AUC af valsartan er 70% højere hos ældre end hos yngre. Derfor kræves forsigtighed, når dosis øges.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik. Som det forventes for stoffer, hvor den renale udskillelse kun står for 30% af den totale plasmaudskillelse, er der ikke set korrelation mellem nyrefunktion og valsartans systemiske eksponering.

Nedsat leverfunktion

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60%. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er den gennemsnitlige eksponering af valsartan (målt ved AUC-værdier) to gange højere end den, der er set hos raske frivillige (passet sammen efter alder, køn og vægt). Der skal udvises forsigtighed over for patienter med leverlidelser (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan

Følgende bivirkninger blev set i dyrestudier, og kan være klinisk relevante:

Histopatologiske tegn på inflammation i maveslimhinden blev set hos hanrotter ved en eksponering ca. 1,9 (valsartan) og 2,6 (amlodipin) gange de kliniske doser på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Ved højere eksponering blev der set sår dannelse og erosion af maveslimhinden hos både han- og hunrotter. De samme forandringer blev også set i gruppen, som fik valsartan alene (eksponering på 8,5-11,0 gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan).

En øget forekomst og sværhedsgrad af renal tubulær basofili/hyalinisering, dilation og cylindre i urinen, såvel som interstitial lymfocytinflammation og arteriolær medial hypertrofi blev set ved en eksponering på 8-13 (valsartan) og 7-8 (amlodipin) gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. De samme forandringer blev også set i gruppen, som fik valsartan alene (eksponering på 8,5-11,0 gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan).

I et embryo-føtal udviklingsstudie med rotter blev der bemærket en øget forekomst af udvidede urinledere, misdannede brystben og uforkalkede forpoteknogler ved en eksponering ca. 12 (valsartan) og 10 (amlodipin) gange de kliniske doser på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Der blev også set udvidede urinledere i gruppen, som fik valsartan alene (eksponering på 12 gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan). Der var kun beskedne tegn på maternal toksicitet (moderat nedsættelse af kropsvægt) i dette studie. Niveauet for ingen observerede bivirkninger (NOEL) på den føtale udvikling er set ved 3 (valsartan) og 4 (amlodipin) gange den kliniske eksponering (baseret på AUC).

For de enkelte stoffer er der ingen evidens for mutagenicitet, clastogenicitet eller carcinogenicitet.

Amlodipin

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatider og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg

Valsartan

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Hos rotter medførte toksiske doser (600 mg/kg/dag) til moderen i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinna-løsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m² (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet carbamid, samt renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Disse doser hos rotter (200 og 600 mg/kg/dag) er cirka 6 og 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m² (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik sammenlignelige doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, omfattende forhøjet carbamid og kreatinin.

Hypertrofi i de renale juxtaglomerulære celler sås også hos begge arter. Alle ændringer ansås for at være forårsaget af valsartans farmakologiske virkning, som især hos silkeaber giver forlænget hypotension. Hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler synes ikke at have relevans for mennesker, som får terapeutiske doser valsartan.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon (type A)
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa.s)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Macrogol 4000
Talcum

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon (type A)
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa.s)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Macrogol 4000
Talcum

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon (type A)
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa.s)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)
Macrogol 4000
Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC blister. En blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.

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

PVC/PVDC perforeret enkeltdosisblister. En blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter. Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/371/001
EU/1/06/371/002
EU/1/06/371/003
EU/1/06/371/004
EU/1/06/371/005
EU/1/06/371/006
EU/1/06/371/007
EU/1/06/371/008
EU/1/06/371/025
EU/1/06/371/026
EU/1/06/371/027
EU/1/06/371/034
EU/1/06/371/037

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/371/009
EU/1/06/371/010
EU/1/06/371/011
EU/1/06/371/012
EU/1/06/371/013
EU/1/06/371/014
EU/1/06/371/015
EU/1/06/371/016
EU/1/06/371/028
EU/1/06/371/029
EU/1/06/371/030
EU/1/06/371/035
EU/1/06/371/038

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertrukne tabletter

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2007

Dato for seneste fornyelse: 21. november 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGLESER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter
280 filmovertukne tabletter
56x1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)
98x1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)
280x1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/371/001	7 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/002	14 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/003	28 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/004	30 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/005	56 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/006	90 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/007	98 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/008	280 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/025	56x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/06/371/026	98x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/06/371/027	280x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dafiro 5 mg/80 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

70 filmoverttrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

14 filmoverttrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Dafiro 5 mg/80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

Multipakning: 280 (4 pakninger med 70) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro 5 mg/80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNINGER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

7 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
280 filmovertrukne tabletter
56x1 filmovertrukne tabletter (enhedsdosis)
98x1 filmovertrukne tabletter (enhedsdosis)
280x1 filmovertrukne tabletter (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/371/009	7 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/010	14 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/011	28 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/012	30 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/013	56 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/014	90 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/015	98 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/016	280 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/028	56x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/06/371/029	98x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/06/371/030	280x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dafiro 5 mg/160 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

70 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro 5 mg/160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (4 pakninger med 70) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro 5 mg/160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertukket tablet**

7 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter
280 filmovertukne tabletter
56x1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)
98x1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)
280x1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/371/017	7 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/018	14 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/019	28 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/020	30 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/021	56 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/022	90 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/023	98 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/024	280 filmovertukne tabletter
EU/1/06/371/031	56x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/06/371/032	98x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/06/371/033	280x1 filmovertukket tablet (enhedsdosis)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dafiro 10 mg/160 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

70 filmoverttrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

14 filmoverttrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro 10 mg/160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (4 pakninger med 70) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro 10 mg/160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dafiro
3. Sådan skal du tage Dafiro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dafiro tabletter indeholder to stoffer, som kaldes amlodipin og valsartan. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "calcium-antagonister". Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodårenes vægge. Det medfører, at blodårerne ikke trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "angiotensin II-receptorantagonister". Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.

Dette betyder, at begge stoffer forhindrer blodårerne i at trække sig sammen. Som et resultat, bliver blodårerne mere afslappede, og blodtrykket sænkes.

Dafiro bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne, som ikke kan få deres blodtryk passende kontrolleret med enten amlodipin eller valsartan alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dafiro

Tag ikke Dafiro

- hvis du er allergisk over for amlodipin eller andre calciumantagonister. Symptomerne kan være kløe, hudrødme eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du er allergisk over for valsartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dafiro (angivet i punkt 6). Hvis du tror, du er allergisk, skal du tale med din læge, inden du tager Dafiro.
- hvis du har alvorlige leverlidelser eller galdeproblemer som f.eks. biliær cirrhose eller cholestasi.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Dafiro tidligt i graviditeten bør også undgås, se afsnittet om Graviditet).
- hvis du har meget lavt blodtryk (hypotension).
- hvis du har forsnævring af aorta svarende til aortaklappen (aortastenose) eller kardiogen shock (en tilstand, hvor hjertet ikke er i stand til at opretholde tilstrækkelig blodforsyning til kroppen).
- hvis du lider af hjertesvigt efter et hjerteanfald.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Dafiro, og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Dafiro:

- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).
- hvis du har problemer med lever eller nyrer.
- hvis du har fået en nyretransplantation, eller hvis du har fået at vide, at du har en forsnævring i blodtilførslen til nyrerne.
- hvis du har en tilstand, som påvirker binyrerne, og som kaldes ”primær hyperaldosterisme”.
- hvis du har haft hjertesvigt eller et hjerteanfald. Følg nøje lægens anvisning vedrørende startdosis. Lægen vil muligvis også undersøge din nyrefunktion.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller at du har en unormal fortykkelse af hjertemusklen (kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du har oplevet opsvulmen, særligt af ansigtet og halsen, mens du har taget anden medicin (inklusive ACE-hæmmere). Hvis du får disse symptomer, skal du stoppe med at tage Dafiro og kontakte din læge med det samme. Du bør aldrig tage Dafiro igen.
- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge);
 - aliskiren.

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”Tag ikke Dafiro”.

Hvis dette gælder for dig, så tal med din læge inden du tager Dafiro.

Børn og unge

Brug af Dafiro til børn og unge frarådes (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med Dafiro

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdssregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage noget af medicinen. Det gælder især for den medicin, som er beskrevet herunder:

- hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne "Tag ikke Dafiro" og "Advarsler og forsigtighedsregler");
- diuretika (en type medicin, som også kaldes "vanddrivende tabletter", og som forhøjer den mængde urin, du producerer);
- medicin til behandling af visse typer depression (lithium);
- kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger, som indeholder kalium eller andre stoffer, der kan øge indholdet af kalium i blodet;
- en bestemt type smertestillende medicin, som kaldes non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere). Din læge vil måske også kontrollere din nyrefunktion;
- krampehæmmende stoffer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);
- perikon;
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes "vasodilatorer";
- medicin mod hiv/aids (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol);
- medicin til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. rifampicin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- tacrolimus (bruges til at styre din krops immunforsvar og giver din krop mulighed for at acceptere det transplanterede organ);
- medicin som bruges til at beskytte mod organafstødning efter transplantation (cyclosporin).

Brug af Dafiro sammen med mad og drikke

Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Dafiro. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Dafiros blodtrykssænkende virkning.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Dafiro, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Dafiro. Dafiro frarådes i den tidlige periode af graviditeten (de første 3 måneder), og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Amlodipin har vist sig at udskilles i modermælk i små mængder. Behandling med Dafiro frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig. Dette er især vigtigt, hvis dit barn er nyfødt eller blev født for tidligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle svimmelhed. Det kan påvirke din koncentrationsevne. Hvis du ikke er sikker på, hvordan denne medicin påvirker dig, må du ikke køre bil, betjene maskiner eller udføre andre aktiviteter, som kræver din koncentration.

3. Sådan skal du tage Dafiro

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Det vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Dafiro er én tablet daglig.

- Det er at foretrække at tage din medicin på samme tidspunkt hver dag.
- Tag tabletten sammen med vand.
- Du kan tage Dafiro med eller uden mad. Tag ikke Dafiro sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosering.

Du må ikke tage mere end den foreskrevne dosis.

Dafiro og ældre patienter (65 år og derover)

Din læge bør udvise forsigtighed, når dosis øges.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du har taget for meget Dafiro

Hvis du har taget for mange Dafiro-tabletter, eller hvis andre har taget dine tabletter, skal du kontakte en læge med det samme. Der kan opstå overskydende væske i dine lunger (lungeødem), hvilket kan forårsage åndenød, der kan indtræde i op til 24-48 timer efter indtagelse.

Hvis du har glemt at tage Dafiro

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du springe den dosis over, som du glemte at tage. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Dafiro

Hvis du holder op med at tage Dafiro, kan det resultere i, at din sygdom bliver værre. Stop ikke med at tage din medicin, medmindre din læge siger det.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, som kan være alvorlige, og som kræver, at du straks søger læge:

Nogle få patienter har oplevet nedenstående alvorlige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer*). **Hvis noget af følgende sker for dig, skal du straks kontakte din læge:**

Overfølsomhedsreaktioner med symptomer som udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved at få luft, for lavt blodtryk (følelsen af bevidstløshed, uklarhed).

Andre bivirkninger ved brug af Dafiro

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Influenza; stoppet næse; ondt i halsen og ubehag, når der skal synkes; hovedpine; hævede arme, hænder, ben, ankler eller fødder; træthed; asteni (svaghed); rødme og varmeformelse i ansigt og/eller hals.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Svimmelhed; kvalme og mavesmerter; mundtørhed; sløvhed; prikken og følelsesløshed i hænder eller fødder; svimmelhed; hurtigt hjerteslag inklusive hjertebanken; svimmelhed ved skift til stående stilling; hoste; diarré; forstoppelse; hududslæt; rødme af huden; hævelse af led, rygsmerter; ledsmerter.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer): Angstfølelse; ringen for ørene (tinnitus); besvimelse; større urinproduktion end normalt eller forøget trang til vandladning; manglende evne til at få eller vedholde erektion; følelsen af tunghed; for lavt blodtryk med symptomer som svimmelhed, uklarhed; øget svedtendens; hududslæt over hele kroppen, kløe, muskelkrampe.

Hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig i alvorlig grad, skal du tale med din læge.

Bivirkninger, som er rapporteret ved behandling med valsartan og amlodipin alene, og som enten ikke er set ved behandling med Dafiro, eller som er set hyppigere end ved behandling med Dafiro:

Amlodipin

Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af nedenstående meget sjældne bivirkninger:

- Pludselig åndenød, brystmerter, kortåndethed eller besvær med at trække vejret.
- Hævede øjenlåg, ansigt eller læber.
- Hævelse af tunge eller svælg, hvilket kan gøre det meget svært at trække vejret.
- Alvorlige hudreaktioner som udbredt hududslæt, nældefeber, hudrødme over hele kroppen, intens kløe, blæredannelse, afskalning eller hævelse i huden, betændelseslignende tilstand i slimhinderne (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) eller andre allergiske reaktioner.
- Hjertetilfælde, unormal hjerterytme (puls).
- Betændelse i bugspytkirtlen, som kan give stærke smerter i maven og ryggen og få dig til at føle dig meget utilpas.

Følgende bivirkninger er set. Hvis de bliver generende eller varer i mere end 1 uge, skal du kontakte lægen.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Svimmelhed, døsighed; hjertebanken; ansigtsrødme, hævede ankler (ødemer); mavesmerter, kvalme.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Humørsvingninger, angst, depression, søvnløshed, rysten, smagsforstyrrelser, besvimelse, manglende smertefølelse; synsforstyrrelser, nedsat syn, tinnitus; lavt blodtryk; nysen/snue pga. en betændelseslignende reaktion i næseslimhinden; fordøjelsesbesvær, opkastning; hårtab, øget svedtendens, hudkløe, misfarvninger af huden; vandladningsforstyrrelser, hyppigere vandladning, også om natten; erektionsproblemer, udvikling af bryster hos mænd, smerter, utilpashed, muskelsmerter, muskelkrampe; vægtændring.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer): Forvirring.

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): Nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat antal blodplader, som kan medføre blå mærker og tendens til blødning; forhøjet blodsukker; hævede gummer, mavekatar; påvirket leverfunktion, leverbetændelse, gul hud, forhøjede leverenzymmer (ses ved blodprøver); øget muskelspænding; årebetændelse, oftest med hududslæt; øget lysfølsomhed; en tilstand med stivhed, rysten og/eller bevægelsesforstyrrelser.

Valsartan

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke klarlægges ud fra de tilgængelige data): Nedsat antal røde blodlegemer i blodet, feber, ondt i halsen eller sår i munden pga. infektioner; pludselige blødninger eller blå mærker; forhøjet kaliumniveau i blodet; unormale testresultater for leveren; nedsat nyrefunktion og alvorlig nedsat nyrefunktion; hævelse hovedsageligt i ansigt og hals; muskelsmerter; uslæt, lilla-farvede mærker; feber; kløe; overfølsomhedsreaktioner; blærer på huden (tegn på en lidelse kaldet bulløs dermatit).

Fortæl med det samme din læge, hvis du oplever nogle af disse.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Dafiro, som er beskadiget eller viser tegn på åbning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dafiro indeholder:

Dafiro 5 mg/80 mg filmovertukne tabletter

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat) og valsartan. Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin og 80 mg valsartan.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose; crospovidon (type A); kolloid vandfri silica; magnesiumstearat; hypromellose (substitutionstype 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talcum; titandioxid (E171); gul jernoxid (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat) og valsartan. Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin og 160 mg valsartan.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose; crospovidon (type A); kolloid vandfri silica; magnesiumstearat; hypromellose (substitutionstype 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talcum; titandioxid (E171); gul jernoxid (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg filmovertukne tabletter

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat) og valsartan. Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin og 160 mg valsartan..

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose; crospovidon (type A); kolloid vandfri silica; magnesiumstearat; hypromellose (substitutionstype 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talcum; titandioxid (E171); gul jernoxid (E172); rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningstørrelser

Dafiro 5 mg/80 mg tabletter er runde og mørkegule, præget med "NVR" på den ene side og "NV" på den anden side. Størrelse: ca. 8,20 mm i diameter.

Dafiro 5 mg/160 mg tabletter er ovale og mørkegule, præget med "NVR" på den ene side og "ECE" på den anden side. Størrelse: ca. 14,2 mm (længde) x 5,7 mm (bredde).

Dafiro 10 mg/160 mg tabletter er ovale og lysegule, præget med "NVR" på den ene side og "UIC" på den anden side. Størrelse: ca. 14,2 mm (længde) x 5,7 mm (bredde).

Dafiro er tilgængelig i pakninger indholdende 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 tabletter og multipakninger, bestående af 4 kartoner med hver 70 tabletter, eller 20 kartoner med hver 14 tabletter. Alle pakninger er tilgængelig i standard blisterstrips; desuden er 56, 98 og 280 tabletpakningerne også tilgængelig med perforeret enkelt dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>