

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

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

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 25 mg hydrochloorthiazide.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 25 mg hydrochloorthiazide.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

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

Witte, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VCL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

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

Lichtgele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VDL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VEL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Bruingele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VHL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Bruingele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VFL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 19 mm (lengte) x 7,5 mm (breedte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Dafiro HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Dafiro HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Dafiro HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Dafiro HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties

Gestoorte nierfunctie

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Dafiro HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Door de valsartancomponent is Dafiro HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Dafiro HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) met leverinsufficiëntie op Dafiro HCT, moet de laagst beschikbare dosis van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Hartfalen en coronairlijden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Dafiro HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Dafirot HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende oudere hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) op Dafirot HCT, moet de laagst beschikbare dosis van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Dafirot HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dafirot HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Het gelijktijdig gebruik van Dafirot HCT met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. obstructieve hypertrofische cardiomyopathie en ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Dafirot HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Dafirot HCT. Dafirot HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Als uitgesproken hypotensie optreedt met Dafirot HCT moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

In het gecontroleerde onderzoek van Dafiro HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

De behandeling met Dafiro HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt loosing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Dafiro HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Dafiro HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Dafiro HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Dafiro HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Dafiro HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Nierarteriestenose

Dafiro HCT moet met voorzichtigheid worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier omdat ureum in het bloed en serum creatinine kunnen toenemen bij deze patiënten.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Dafirol HCT bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden. De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er zijn geen dosisaanbevelingen vastgesteld. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Dafirol HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, die obstructie van de luchtweg en/of zwelling van het gelaat, de lippen, farynx en/of tong veroorzaakt, werd gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld. Sommige van deze patiënten vertoonden voorafgaand angio-oedeem bij gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief ACE-remmers. Dafirol HCT moet daarom onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die angio-oedeem ontwikkelen en mag niet opnieuw worden toegediend.

Hartfalen en coronairlijden/post-myocardinfarct

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met ACE-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan. De evaluatie van patiënten met hartfalen of post-myocardinfarct moet altijd een bepaling van de nierfunctie omvatten.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire events en sterfte.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Dafirol HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de mitralisklep of significante niet ernstige stenose van de aorta.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Dafiro HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Dafiro HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Dafiro HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Dafiro HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Dafiro HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en ARB's dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van hydrochloorthiazide zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die hydrochloorthiazide innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van hydrochloorthiazide bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder "acute respiratory distress"-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Dafiro HCT te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Dafirol HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Dafirol HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Dafirol HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten inclusief valsartan, of thiaziden. Omdat de renale klaring van lithium vermindert door thiaziden, kan het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk verder worden verhoogd met Dafirol HCT. Daarom is nauwlettende controle van de lithiumspiegel in het serum aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik.
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Dafiro HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	<i>CYP3A4 remmers</i> (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	<i>CYP3A4 inductoren</i> (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [sint- janskruid])	Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>hypericum perforatum</i>).
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.
	<i>Dantroleen(infuus)</i>	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
	<i>Tacrolimus</i>	Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en dosisaanpassing van tacrolimus, indien aan de orde.
Valsartan en HCT	<i>Niet-steroïdale anti- inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo- oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet- selectieve NSAID's</i>	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Dafiro HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratatie van de patiënt.

Valsartan	<i>Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)</i>	De resultaten van een <i>in-vitro</i> studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	<i>Alcohol, barbituraten of narcotica</i>	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	<i>Amantadine</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	<i>Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden</i>	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.
	<i>Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)</i> – <i>Metformine</i>	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.
	<i>Bètablokkers en diazoxide</i>	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
	<i>Ciclosporine</i>	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
	<i>Cytotoxica</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
	<i>Digitalisglycosiden</i>	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
	<i>Contrastmiddelen op basis van jodium</i>	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

<i>Ionenwisselaarharsen</i>	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
<i>Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden</i>	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
<i>Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden</i>	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
<i>Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken</i>	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die <i>torsades de pointes</i> kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.
<i>Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)</i>	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
<i>Methyldopa</i>	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
<i>Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
<i>Andere antihypertensiva</i>	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
<i>Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

<i>Vitamine D en calciumzouten</i>	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.
------------------------------------	---

Dubbele blokkade van het RAAS met ARB's, ACE-remmers of aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Er is geen ervaring met het gebruik van Dafirol HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Dafirol HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan tijdens de lactatieperiode.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Dafirol HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Dafirol HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Dafirol HCT.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die Dafirol HCT innemen en die een voertuig besturen of een machine bedienen, dienen er rekening mee te houden dat duizeligheid en vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

Amlodipine kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die Dafirol HCT gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Dafirol HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Dafirol HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Dafirol HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Dafirol HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Dafirol HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisches effect van hydrochloorthiazide.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Dafirol HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.

Zeel vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeel zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	Amlodipine	Valsartan	HCT
		Dafirol HCT			
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)	--	--	--	Niet bekend
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergfalen	--	--	--	Zeel zelden
	Hemoglobine en hematocriet verlaagd	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeel zelden
	Leukopenie	--	Zeel zelden	--	Zeel zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeel zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeel zelden	Niet bekend	Zeel zelden

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	Soms	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	
	Verwardheid	--	Zelden		--
Zenuwstelselaandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapiramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--
	Hypo-esthesie	--	Soms	--	--
Oogaandoeningen	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusverslechtering	--	Soms	--	--
	Visusstoornis	Soms	Soms	--	Zelden
	Choroïdale effusie	--	--	--	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoeningen	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat-aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--

Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	“Acute respiratory distress”- syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4	--	--	--	Zeer zelden
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmsel- selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietest afwijkend, waaronder verhoging van bilirubine in het bloed	--	Zeer zelden**	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Bulleuze dermatitis	--	--	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus- achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	Niet bekend	--	Zeer zelden
	Afschilferende dermatitis	--	Zeer zelden	--	--
	stevens-johnson-syndroom	--	Zeer zelden	--	--
	Quincke-oedeem	--	Zeer zelden	--	--

Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
	Enkelzwelling	--	Vaak	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Creatinine in het bloed verhoogd	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--
	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend
Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Kalium in het bloed verlaagd	Soms	--	--	--
	Kalium in het bloed verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit

** Meestal samenhangend met cholestase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Dafiro HCT. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Dafiro HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond.

Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid.

Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.

Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, angiotensine-II-antagonisten, andere combinaties, ATC-code: C09DX01.

Werkingsmechanisme

Dafiro HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dafiro HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochloorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Dafiro HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Dafiro HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Dafiro HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) ($p < 0,0001$).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

Werkingsmechanisme

De component amlodipine van Dafiro HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk.

Farmacodynamische effecten

Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaatziekten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandeling, met het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/dag, bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of huidig sigaretten roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% versus 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon: RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Valsartan

Werkingsmechanisme

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

Werkingsmechanisme

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻ symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻ plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dientengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van hydrochloorthiazide (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepast absoluut risico (AR) van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan hydrochloorthiazide: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Dafiro HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Overige: dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] en VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een ARB onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en ARB's.

ACE-remmers en ARB's dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie (zie rubriek 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een ARB te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Dafiro HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Dafiro HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Eliminatie

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie

Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het “steady-state” distributievolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie

Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Eliminatie

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ u en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 u). Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{\max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Biotransformatie

Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Ouderen (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingsnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Dafiro HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met verminderde leverfunctie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Dafiro HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Dafiro HCT), duiden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Dafiro HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij ratten leidden de matернаal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd bloedureumstikstof en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen zich ontwikkelen tot nefropathie met onder meer verhoogde waarden voor bloedureumstikstof en creatinine.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Talk

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

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
IJzeroxide geel (E172)

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:
Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

EU/1/09/574/001-012

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

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/574/049-060

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 november 2009

Datum van laatste verlenging: 04 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD****Filmomhulde tablet**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/001	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/002	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/003	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/004	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/005	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/006	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/007	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/008	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/009	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/010	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

70 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/012	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/011	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 280 (4 verpakkingen van 70 x 1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/012	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/011	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/013	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/014	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/015	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/016	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/017	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/018	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/019	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/020	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/021	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/022	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

70 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/024	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/023	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 280 (4 verpakkingen van 70 x 1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/024	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/023	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD****Filmomhulde tablet**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/025	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/026	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/027	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/028	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/029	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/030	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/031	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/032	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/033	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/034	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

70 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/036	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/035	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 280 (4 verpakkingen van 70 x 1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/036	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/035	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/037	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/038	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/039	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/040	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/041	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/042	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/043	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/044	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/045	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/046	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

70 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/048	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/047	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 280 (4 verpakkingen van 70 x 1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/048	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/047	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD****Filmomhulde tablet**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/049	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/050	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/051	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/052	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/053	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/054	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/055	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/574/056	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/057	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/574/058	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

70 x 1 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/060	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/059	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 280 (20 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 280 (4 verpakkingen van 70 x 1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/574/060	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/574/059	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dafiro HCT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dafiro HCT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dafiro HCT tabletten bevatten drie stoffen, amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide. Deze stoffen helpen allemaal een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep stoffen die “calciumkanaalblokkers” wordt genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” wordt genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een groep stoffen die “thiazidediuretica” wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Als gevolg van deze drie mechanismen, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Dafiro HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassenen van wie de bloeddruk al onder controle is terwijl ze amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide gebruiken en die baat kunnen hebben bij het innemen van een tablet die alle drie de stoffen bevat.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Dafiro HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie Zwangerschap rubriek).
- U bent allergisch voor amlodipine of voor elke andere calciumkanaalblokker, valsartan, hydrochloorthiazide, voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen voor de behandeling van luchtweg- of urineweginfecties), of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
Als u denkt dat u allergisch bent, neem Dafiro HCT niet in en raadpleeg uw arts.
- U heeft leverproblemen, beschadiging van de kleine galkanalen in de lever (biliaire cirrose) wat aanleiding geeft tot opstapeling van gal in de lever (cholestase).
- U heeft **ernstige** nierproblemen of u bent dialysepatiënt.
- U kunt niet plassen (anurie).
- Het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling om het kalium- of natriumgehalte in uw bloed te verhogen.
- Het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling om het calciumgehalte in uw bloed te verlagen.
- U heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten).
- U heeft erg lage bloeddruk (hypotensie).
- U heeft vernauwing van de aortaklep (aortastenose) of cardiogene shock (een toestand waarbij uw hart het lichaam niet van voldoende bloed kan voorzien).
- U lijdt aan hartfalen na een hartaanval.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als een van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Dafiro HCT dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u een laag kalium- of magnesiumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals spierslapte, spierspasmen, abnormaal hartritme).
- als u een laag natriumgehalte heeft in uw bloed (met of zonder symptomen zoals vermoeidheid, verwardheid, spiertrekkingen en krampen).
- als u een hoog calciumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals misselijkheid, braken, verstopping (constipatie), maagpijn, veelvuldig urineren, dorst, spierzwakte en trekkingen).
- als u nierproblemen heeft, een nieuwe nier heeft gekregen, of als iemand u verteld heeft dat u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hartfalen of een aandoening aan de kransslagaders van het hart heeft of heeft gehad, vooral als de maximum dosis Dafiro HCT aan u is voorgeschreven (10 mg/320 mg/25 mg).
- als u een hartaanval heeft gehad. Volg nauwkeurig de aanbevelingen van uw arts voor de startdosis. Het is mogelijk dat uw arts ook uw nierfunctie controleert.
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta- of mitralisklepstenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij de bijnieren te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Dafiro HCT afgeraden.
- als u lijdt aan een ziekte die systemische lupus erythematosus heet (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).

- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft.
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een allergische reactie heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen of diuretica (een soort geneesmiddel dat ook “plaspillen” wordt genoemd), vooral als u lijdt aan allergieën of astma.
- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u last heeft gehad van zwelling, vooral van het aangezicht en de keel, wanneer u andere geneesmiddelen neemt (inclusief zogenaamde angiotensin-converting-enzyme-remmers of ACE-remmers). Wanneer u deze symptomen krijgt, moet u stoppen met de inname van Dafiro HCT en onmiddellijk uw arts raadplegen. U mag Dafiro HCT dan nooit meer innemen.
- als u duizelig wordt of zich flauw voelt tijdens uw behandeling met Dafiro HCT, neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren tot een week na inname van Dafiro HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een ACE-remmer (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft.
 - aliskiren.
- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u dit middel inneemt.
- als u in het verleden last heeft gehad van ademhalings- of longproblemen (waaronder ontsteking of vocht in de longen) na inname van hydrochloorthiazide. Als u na het innemen van Dafiro HCT ernstige kortademigheid of moeite met ademen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

Als een van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Dafiro HCT bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt afgeraden.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Dafiro HCT kan gebruikt worden door personen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosering als voor andere volwassenen en op dezelfde wijze als ze reeds de drie geneesmiddelen amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide hebben genomen. Oudere patiënten, vooral bij inname van de hoogste dosis van Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) moeten hun bloeddruk regelmatig laten controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dafiro HCT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van een van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

Niet innemen met:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- ACE-remmers of aliskiren (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Voorzichtigheid is vereist met:

- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- amantadine (anti-Parkinsontherapie, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaasspasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- anticonvulsiemiddelen en geneesmiddelen om de stemming te stabiliseren die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij transplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen (bètablokkers, diazoxide);
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxemiddelen, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals adrenaline of noradrenaline;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden bij zweren en ontstekingen van de slokdarm (carbenoxolon);

- geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn of ontsteking te verlichten, met name niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, inclusief methyldopa;
- rifampicine (gebruikt onder andere voor de behandeling van tuberculose), erytromycine, claritromycine (antibiotica);
- Sint-Janskruid;
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- tacrolimus (gebruikt voor het regelen van de immuunrespons van uw lichaam, waardoor uw lichaam het getransplanteerde orgaan kan accepteren);
- vitamine D en calciumzouten.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Personen aan wie Dafirol HCT is voorgeschreven, mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken. Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Dafirol HCT kan geven. Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan een te grote verlaging van uw bloeddruk veroorzaken en/of het risico dat u duizelig wordt of flauwvalt vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaal gesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Dafirol HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Dafirol HCT. Het gebruik van Dafirol HCT wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Er is gebleken dat amlodipine in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kan komen. Het gebruik van Dafirol HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u een duizelig, slaperig of misselijk gevoel geven of kan ervoor zorgen dat u hoofdpijn krijgt. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u deze symptomen ervaart.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De aanbevolen dosering van Dafirol HCT is **één tablet** per dag.

- Het wordt aangeraden om de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Neem de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt Dafirol HCT met of zonder voedsel innemen. Neem Dafirol HCT niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Dafirol HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig. Overtollig vocht kan zich ophopen in uw longen (longoedeem), wat kortademigheid kan veroorzaken die tot 24-48 uur na inname kan optreden.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met de behandeling met Dafirol HCT kan uw aandoening erger worden. Stop niet met de inname van dit geneesmiddel tenzij uw arts u dit zegt.

Dit geneesmiddel blijven gebruiken, ook als u zich goed voelt

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoals bij elke combinatie van drie werkzame stoffen kunnen bijwerkingen die verband houden met elk individueel bestanddeel niet worden uitgesloten. De bijwerkingen die zijn gemeld voor Dafirol HCT of een van de drie werkzame stoffen (amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide) worden hieronder vermeld en kunnen optreden bij het gebruik van Dafirol HCT.

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg.
Raadpleeg onmiddellijk een arts als u last krijgt van een van de volgende ernstige bijwerkingen na het innemen van dit geneesmiddel:**

Vaak (kan bij 1 op 10 personen voorkomen):

- duizeligheid
- lage bloeddruk (zich flauw voelen, licht gevoel in het hoofd, plotseling verlies van bewustzijn)

Soms (kan bij 1 op 100 personen voorkomen):

- sterk verminderde urineproductie (verminderde nierfunctie)

Zelden (kan bij 1 op 1.000 personen voorkomen):

- spontane bloeding
- onregelmatige hartslag
- leveraandoening

Zeer zelden (kan bij 1 op 10.000 personen voorkomen):

- plotselinge piepende ademhaling, pijn op de borst, kortademigheid of ademhalingsproblemen
- opgezwollen oogleden, gelaat, lippen
- opgezwollen tong en keel met daardoor ernstige problemen bij de ademhaling
 - ernstige huidreacties zoals intense huiduitslag, netelroos, rood wordende huid over het gehele lichaam, ernstige jeuk, blaarvorming, loslaten en opzwellen van de huid, ontsteking van de slijmvliezen (stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse) of andere allergische reacties
- opeens ademnood krijgen (klachten omvatten ernstige kortademigheid, koorts, zwakte en verwardheid).
- hartaanval
- ontsteking van de alvleesklier die kan leiden tot ernstige buik- en rugpijn, waarbij u zich zeer onwel voelt
- zwakheid, uitputting, koorts en herhaalde infecties
- stijfheid

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen):

- laag kaliumgehalte in het bloed
- toename van het aantal lipiden in het bloed

Vaak (kan bij 1 op 10 personen voorkomen):

- slaperigheid
- hartkloppingen (het merkbaar worden van uw hartslag)
- blozen
- zwelling van de enkels (oedeem)
- buikpijn
- buikklachten na een maaltijd
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- vaak plassen
- verhoogd urinezuurgehalte in het bloed
- verlaagd magnesiumgehalte in het bloed
- verlaagd natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij het opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en overgeven
- jeukende uitslag en andere vormen van uitslag
- geen erectie kunnen krijgen of houden

Soms (kan bij 1 op 100 personen voorkomen):

- snelle hartslag
- draaierig gevoel
- problemen met zien
- maagklachten
- pijn op de borst
- verhoogd ureumstikstof-, creatinine- en urinezuur gehalte in het bloed
- hoog calcium-, vet- of natriumgehalte in het bloed
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- slechte adem
- diarree
- droge mond
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- verandering van smaak
- rugpijn
- gewrichtszwelling
- spierkrampen/-zwakte/-pijn
- pijn in armen of benen
- niet op een normale manier kunnen staan of lopen
- zwakte
- coördinatieproblemen
- duizeligheid bij het opstaan of na inspanning
- gebrek aan energie
- slaapstoornissen
- tinteling of gevoelloosheid
- neuropathie
- plotselinge, voorbijgaand bewustzijnsverlies
- lage bloeddruk bij het opstaan
- hoest
- kortademigheid
- keelirritatie
- overmatig zweten
- jeuk
- zwelling, roodheid en pijn langs een bloedvat
- roodheid van de huid
- trillen
- stemmingsveranderingen
- angstgevoelens
- depressie
- slapeloosheid
- afwijkingen in de smaakbeleving
- flauwvallen
- verlies van pijngevoel
- verstoord gezichtsvermogen
- gezichtsstoornis
- oorsuizen
- niezen/loopneus veroorzaakt door ontsteking van de binnenwand van de neus (rinitis)
- verandering van de stoelgang
- problemen met de spijsvertering
- haaruitval
- jeukende huid
- huidverkleuring
- moeite met plassen
- vaker 's nachts plassen

- vaker moeten plassen
- ongemak aan of vergroting van de borsten bij mannen
- pijn
- zich niet goed voelen
- gewichtsafname

Zelden (kan bij 1 op 1.000 personen voorkomen):

- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- suiker in de urine
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- buikklachten
- verstopping
- leveraandoeningen die gepaard kunnen gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- paarse vlekken op de huid
- nieraandoeningen
- verwardheid

Zeer zelden (kan bij 1 op 10.000 personen voorkomen):

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- afname van het aantal bloedplaatjes, wat leidt tot ongebruikelijke blauwe plekken of gemakkelijk bloeden (schade aan rode bloedcellen)
- opgezwollen tandvlees
- opgezwollen buik (gastritis)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- gele verkleuring van de huid (geelzucht)
- stijging van leverenzymen die van invloed kan zijn op bepaalde medische onderzoeken
- verhoogde spierspanning
- ontsteking van de bloedvaten, vaak met huiduitslag
- gevoeligheid voor licht
- combinatie van stijfheid, trillingen en/of bewegingsaandoeningen
- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie, abnormale afbraak van rode bloedcellen in de bloedvaten of elders in het lichaam)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en -spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, longoedeem, pneumonitis)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend (de frequentie kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens):

- veranderingen van de bloedtesten van de nierfunctie, verhoging van het kalium in uw bloed, laag gehalte rode bloedcellen
- abnormale rode bloedceltest
- lage aantallen van een bepaald type witte bloedcellen en van bloedplaatjes
- verhoogd creatininegehalte in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- ontsteking van bloedvaten

- zwakte, blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk verschijnsel van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of acuut geslotenhoekglaucoom)
- kortademigheid
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk verschijnsel van nieraandoening of nierfalen)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- koorts (pyrexie)
- huidaandoening met blaarvorming (teken van een aandoening genaamd bulleuze dermatitis)
- huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Dafiro HCT niet als u merkt dat de verpakking geopend of beschadigd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide. Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon (type A); watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose (substitutie type 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talk, titaandioxide (E171).

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

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon (type A); watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose (substitutie type 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide. Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon (type A); watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose (substitutie type 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon (type A); watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose (substitutie type 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talk, geel ijzeroxide (E172).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon (type A); watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose (substitutie type 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talk, geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Dafiro HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VCL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VDL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VEL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VHL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VFL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 19 mm (lengte) x 7,5 mm (breedte).

Dafiro HCT is beschikbaar in verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten, in multiverpakkingen van 280 tabletten (bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten), en in ziekenhuisverpakkingen van 56, 98 of 280 tabletten in geperforeerde enkeldosis blisters. Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.