



Dafiro®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Dafiro® 5 mg/80 mg Filmtabletten
Dafiro® 5 mg/160 mg Filmtabletten
Dafiro® 10 mg/160 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dafiro® 5 mg/80 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg Valsartan.

Dafiro® 5 mg/160 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan.

Dafiro® 10 mg/160 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dafiro® 5 mg/80 mg Filmtabletten
Dunkelgelbe, runde Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und dem Aufdruck „NVR“ auf der einen Seite und „NV“ auf der anderen Seite.

Dafiro® 5 mg/160 mg Filmtabletten
Dunkelgelbe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „NVR“ auf der einen Seite und „ECE“ auf der anderen Seite.

Dafiro® 10 mg/160 mg Filmtabletten
Hellgelbe, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „NVR“ auf der einen Seite und „UIC“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Dafiro ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Dafiro beträgt 1 Tablette pro Tag.

Dafiro 5 mg/80 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 5 mg Amlodipin oder mit 80 mg Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Dafiro 5 mg/160 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 5 mg Amlodipin oder mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Dafiro 10 mg/160 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Amlodipin oder 160 mg Valsartan alleine oder mit

Dafiro 5 mg/160 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Dafiro kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen, Dafiro mit etwas Wasser einzunehmen.

Eine individuelle Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Amlodipin und Valsartan) ist vor dem Wechsel auf die Fixdosiskombination zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Zur Vereinfachung können Patienten, die Valsartan und Amlodipin in Form getrennter Tabletten/Kapseln erhalten, auf Dafiro mit der gleichen Dosierung wie in den Einzeltabletten umgestellt werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Überwachung der Kaliumwerte und von Kreatinin ist bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt.

Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Dafiro bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Gallenwegsobstruktion sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Bei älteren Patienten ist bei einer Dosiserhöhung Vorsicht angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Dafiro wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegenüber Dihydropyridin-Derivaten oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase.

Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und Dialysepatienten.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung

der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Eine übermäßige Blutdrucksenkung wurde bei 0,4% der Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Dafiro in placebokontrollierten Studien behandelt wurden, beobachtet. Bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System (wie Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust unter hochdosierter Diuretikatherapie), die Angiotensin-Rezeptoren-Blocker erhalten, kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Es wird empfohlen, einen solchen Zustand vor Beginn der Behandlung mit Dafiro auszugleichen oder die Patienten zu Behandlungsbeginn medizinisch engmaschig zu überwachen.

Wenn unter Dafiro eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Hyperkaliämie

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (Heparin usw.), sollte mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgen.

Nierenarterienstenose

Es sind keine Daten zur Anwendung von Dafiro bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere verfügbar.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Dafiro bei Patienten, die vor kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden, wohingegen Amlodipin in der Leber umfassend metabolisiert wird. Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn Dafiro bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallenwegsobstruktion angewendet wird.

Product Name	Dafiro	
Identification No.	10002722 0509-0	
Dimensions	210 x 297 mm	
Colours	black	
Operators Name	Flüs	
Creation Date	04.06.2009	
Amended by	Endlein	
Modification Date	05.08.2009	
Edition No. Print	06	
FINAL APPROVAL	Date	Signature
Customer/INFB		
Release		
Release after correction		
Resubmission after correction		
Name/Function		
VPT technical release	Date	Signature
Dispatched to	Heggen	
Shipment Date		
Contract Manuf.	SP	
ID.-No. Contr. Manuf.		
PDF Print	X	
Remarks		

Digital transmitted PDF reference files are valid without signature. Originals are deposited in packaging technology department. **SCHWARZ** PHARMA

ATTENTION! NEW SETTING!
Please read text carefully and complete!

X

Dafiro®



Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (GFR > 30 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung von Dafiro erforderlich. Die Überwachung der Kaliumwerte und von Kreatinin ist bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System von der Primärerkrankung betroffen ist.

Herzinsuffizienz

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz nach NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Aorten- und Mitralklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Dafiro wurde bei keiner anderen Patientenpopulation außer Hypertonikern untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die auf Amlodipin zurückzuführen sind

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von:

CYP3A4-Inhibitoren

Eine Studie an älteren Patienten zeigte, dass Diltiazem den Metabolismus von Amlodipin, wahrscheinlich über CYP3A4, hemmt (Plasmakonzentration von Amlodipin erhöhte sich um ca. 50% und seine Wirksamkeit wurde verstärkt). Die Möglichkeit, dass stärkere Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmakonzentrationen von Amlodipin stärker als Diltiazem erhöhen, kann nicht ausgeschlossen werden.

CYP3A4-Induktoren (Antikonvulsiva [z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, Hypericum perforatum)

Die gleichzeitige Gabe kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Eine klinische Überwachung mit möglichen Dosisanpassungen von Amlodipin ist während der Behandlung mit einem Induktor und nach dessen Absetzen angezeigt.

Bei gleichzeitiger Anwendung in Betracht zu ziehen:

Andere

In Monotherapie wurde Amlodipin zusammen mit Thiazid-Diuretika, Beta-Blockern, ACE-Hemmern, langwirksamen Nitraten, sublingualem Glyceroltrinitrat, Digoxin, Warfarin, Atorvastatin, Sildenafil, Antazida (Aluminiumhydroxid-Gel, Magnesiumhydroxid, Simeticon), Cimetidin, nicht steroidalen Antiphlogistika, Antibiotika und oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln sicher angewandt.

Wechselwirkungen, die auf Valsartan zurückzuführen sind

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Lithium

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe mit ACE-Hemmern berichtet. Obwohl keine Erfahrungen über eine gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzesatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können

Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan verordnet wird, ist eine Überwachung des Kalium-Plasmaspiegels angezeigt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von:

Nicht steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektiver NSAIDs

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs verabreicht werden, kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird daher zu Beginn der Begleittherapie empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Andere

Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid.

Übliche Wechselwirkungen mit der Kombination

Es wurden keine Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Dafiro und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung in Betracht zu ziehen:

Andere Antihypertensiva

Häufig verwendete Antihypertensiva (z.B. Alpha-Blocker, Diuretika) und andere Arzneimittel, die hypotensive Nebenwirkungen haben können (z.B. trizyklische Antidepressiva, Alpha-Blocker zur Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie), können die blutdrucksenkende Wirkung der Kombination verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Datenlage hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig. Eine geringfügige Zunahme des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko durch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, die ein

Product Name	Dafiro	
Identification No.	10002722 0509-0	
Dimensions	210 x 297 mm	
Colours	black	
Operators Name	Flüs	
Creation Date	04.06.2009	
Amended by	Endlein	
Modification Date	05.08.2009	
Edition No. Print	06	
FINAL APPROVAL	Date	Signature
Customer/INFB		
Release		
Release after correction		
Resubmission after correction		
Name/Function		
VPT technical release	Date	Signature
Dispatched to	Heggen	
Shipment Date		
Contract Manuf.	SP	
ID.-No. Contr. Manuf.		
PDF Print	X	
Remarks		

Digital transmitted PDF reference files are valid without signature. Originals are deposited in packaging technology department. **SCHWARZ PHARMA**

ATTENTION! NEW SETTING!
Please read text carefully and complete!



Dafiro®

bekanntes Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fötus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnie, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt (siehe Abschnitt 5.3).

Falls eine Exposition gegenüber AIIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester erfolgt sein sollte, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter AIIIRAs eingenommen haben, sollten eng auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Informationen über die Anwendung von Dafiro während der Stillzeit verfügbar sind, wird Dafiro während der Stillzeit nicht empfohlen. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neugeborenes oder eine Frühgeburt gestillt wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Dafiro wurde in fünf kontrollierten klinischen Studien an 5.175 Patienten, von denen 2.613 Valsartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfälle.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen

Selten: Synkope

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Schwindel bei Lagewechsel, Parästhesie

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Drehschwindel
Selten: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten, Schmerzen im Hals- und Rachenraum

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Durchfall, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Pollakisurie, Polyurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem

Selten: Verstärktes Schwitzen, Exanthem, Juckreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Schwellungen der Gelenke, Rückenschmerzen, Arthralgie
Selten: Muskelspasmen, Schweregefühl

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis, Grippe

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie

Selten: Hypotonie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, eindrückbare Ödeme, Gesichtsoedeme, periphere Ödeme, Müdigkeit, Flush, Asthenie, Flush mit Wärmegefühl

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektile Dysfunktion

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Angst

Zusätzliche Information zur Kombination

Periphere Ödeme, eine bekannte Nebenwirkung von Amlodipin, wurden im Allgemeinen bei Patienten unter der Amlodipin/Valsartan-Kombination mit einer geringeren Inzidenz beobachtet als bei Patienten, die Amlodipin alleine erhielten. In doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von peripheren Ödemen in Abhängigkeit von der Dosierung wie folgt:

% Patienten mit peripheren Ödemen	Valsartan (mg)					
	0	40	80	160	320	
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	---	---	9,0	9,5

Die mittlere Inzidenz peripherer Ödeme, berechnet bei gleicher Gewichtung über alle Dosierungen, betrug unter der Amlodipin/Valsartan-Kombination 5,1%.

Weitere Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Unerwünschte Ereignisse, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile (Amlodipin oder Valsartan) berichtet wurden, können auch als mögliche unerwünschte Ereignisse unter Dafiro auftreten, auch wenn sie in den klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Amlodipin

Häufig
Erbrechen.

Gelegentlich

Alopezie, veränderte Stuhlgewohnheiten, Dyspepsie, Dyspnoe, Rhinitis, Gastritis, Gingivahyperplasie, Gynäkomastie, Hyperglykämie, Impotenz, erhöhte Miktionsfrequenz, Leukopenie, Krankheitsgefühl, Stimmungsschwankungen, Myalgie, periphere Neuropathie, Pankreatitis, Hepatitis, Thrombozytopenie, Vasculitis, Angioödem und Erythema multiforme.

Selten

Arrhythmie, Myokardinfarkt. Zu Behandlungsbeginn oder bei Dosiserhöhung eines Calcium-Antagonisten kam es selten, vor allem bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit, zu einer Zunahme der Häufigkeit, Dauer oder des Schweregrades einer Angina pectoris oder zu einem akuten Herzinfarkt. Arrhythmien (einschließlich ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) wurden beobachtet. Diese unerwünschten Ereignisse sind möglicherweise nicht vom natürlichen Fortschreiten der Grunderkrankung zu unterscheiden.

Sehr selten

cholestatischer Ikterus, erhöhte ASAT und ALAT, Purpura, Hautausschlag und Pruritus. In Ausnahmefällen wurde über ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Valsartan

Nicht bekannt

Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrit, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anstieg des Serumkaliums, Erhöhung der Leberfunktionswerte einschließlich Erhöhung des Serumbilirubins, Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung, Erhöhung des Serumkreatinins, Angioödem, Myalgie, Vasculitis, Überempfindlichkeitsre-

Product Name	Dafiro	
Identification No.	10002722 0509-0	
Dimensions	210 x 297 mm	
Colours	black	
Operators Name	Flüs	
Creation Date	04.06.2009	
Amended by	Endlein	
Modification Date	05.08.2009	
Edition No. Print	06	
FINAL APPROVAL	Date	Signature
Customer/INFB		
Release		
Release after correction		
Resubmission after correction		
Name/Function		
VPT technical release	Date	Signature
Dispatched to	Heggen	
Shipment Date		
Contract Manuf.	SP	
ID.-No. Contr. Manuf.		
PDF Print	X	
Remarks		

Digital transmitted PDF reference files are valid without signature. Originals are deposited in packaging technology department. **SCHWARZ** PHARMA

ATTENTION! NEW SETTING!
Please read text carefully and complete!

X

Dafiro®



aktionen einschließlich Serumkrankheit.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Dafiro liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang wurde beschrieben.

Behandlung

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert. Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Dafiro erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calcium-Gluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein. Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan oder Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin), ATC-Code: C09DB01

Dafiro vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten und Valsartan zur Arzneimittelklasse der Angiotensin-II-Antagonisten. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten alleine.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Dafiro hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Calciumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin behandelten Patienten mit normaler ventrikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT₁, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II in Folge der AT₁-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT₂-Rezeptor, der die Wirkung des AT₁-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT₁-Rezeptor aus und besitzt eine vielfach (ca. 20.000fache) höhere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor.

Valsartan hemmt nicht ACE, auch bekannt als Kininase II, welche Angiotensin I zu Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Weil kein Effekt auf ACE vorhanden ist und somit keine Verstärkung von Bradykinin oder Substanz P stattfindet, ist es unwahrscheinlich, dass Angiotensin-II-Antagonisten mit Husten verbunden sind. In klinischen Studien, in denen Valsartan mit einem ACE-Hemmer verglichen wurde, war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer (p <0,05) als bei Patienten, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6% vs. 7,9%). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5%, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0% und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5% der Patienten zu Husten (p <0,05). Valsartan bindet oder blockiert keine anderen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Die Gabe von Valsartan an Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2–4 Wochen erreicht und wird bei Langzeittherapie aufrechterhalten. Plötzliches Absetzen von Valsartan wurde bisher nicht mit einer Rebound-Hypertonie oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht.

Amlodipin/Valsartan

Über 1.400 Patienten mit Hypertonie erhielten in zwei placebokontrollierten Studien

Product Name	Dafiro	
Identification No.	10002722 0509-0	
Dimensions	210 x 297 mm	
Colours	black	
Operators Name	Flüs	
Creation Date	04.06.2009	
Amended by	Endlein	
Modification Date	05.08.2009	
Edition No. Print	06	
FINAL APPROVAL	Date	Signature
Customer/INFB		
Release		
Release after correction		
Resubmission after correction		
Name/Function		
VPT technical release	Date	Signature
Dispatched to	Heggen	
Shipment Date		
Contract Manuf.	SP	
ID.-No. Contr. Manuf.		
PDF Print	X	
Remarks		

Digital transmitted PDF reference files are valid without signature. Originals are deposited in packaging technology department. **SCHWARZ PHARMA**

ATTENTION! NEW SETTING!
Please read text carefully and complete!

X



Dafiro®

trollierten Studien einmal täglich Dafiro. Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer, unkomplizierter essenzieller Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und < 110 mmHg) wurden in die Studien eingeschlossen. Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko – Herzinsuffizienz, Typ-I- und schlecht eingestellter Typ-II-Diabetes, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb eines Jahres in der Vorgeschichte – wurden ausgeschlossen.

Die Kombination aus Amlodipin und Valsartan führte über den therapeutischen Dosisbereich zu einer dosisabhängigen, additiven Blutdrucksenkung. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis der Kombination hielt über 24 Stunden an.

Bei Patienten, die mit 160 mg Valsartan nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, zeigte eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie eine Normalisierung des Blutdrucks (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg, gemessen am Ende des Dosierungsintervalls zum Ende der Studie) bei 75% der mit Amlodipin/Valsartan 10 mg/160 mg und bei 62% der mit Amlodipin/Valsartan 5 mg/160 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 53% der Patienten, die weiterhin 160 mg Valsartan erhielten. Im Vergleich zu Patienten, die weiterhin nur 160 mg Valsartan erhielten, führte die zusätzliche Gabe von 10 mg bzw. 5 mg Amlodipin zu einer weiteren systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von 6,0/4,8 mmHg bzw. 3,9/2,9 mmHg.

Bei Patienten, die mit 10 mg Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, zeigte eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie eine Normalisierung des Blutdrucks (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg, gemessen am Ende des Dosierungsintervalls zum Ende der Studie) bei 78% der mit Amlodipin/Valsartan 10 mg/160 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 67% bei Patienten, die weiterhin 10 mg Amlodipin erhielten. Im Vergleich zu Patienten, die weiterhin nur 10 mg Amlodipin erhielten, führte die zusätzliche Gabe von 160 mg Valsartan zu einer weiteren systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von 2,9/2,1 mmHg.

Dafiro wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie an 130 hypertensiven Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von ≥ 110 mmHg und < 120 mmHg untersucht. In dieser Studie (Blutdruck zu Behandlungsbeginn 171/113 mmHg) verringerte ein Behandlungsschema, in dessen Verlauf Dafiro von 5 mg/160 mg auf 10 mg/160 mg titriert wurde, den Blutdruck um 36/29 mmHg. Im

Vergleich dazu betrug die Blutdrucksenkung für ein Behandlungsschema, in dessen Verlauf die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid von 10 mg/12,5 mg auf 20 mg/12,5 mg titriert wurde, 32/28 mmHg.

In zwei Langzeit-Follow-up-Studien blieb die Wirksamkeit von Dafiro über ein Jahr erhalten. Ein plötzliches Absetzen von Dafiro war nicht mit einem schnellen Anstieg des Blutdrucks verbunden.

Bei Patienten, die mit 5 mg Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden, kann Amlodipin/Valsartan 5 mg/80 mg bei weniger Ödemen eine Blutdruckkontrolle bewirken, die vergleichbar ist mit 10 mg Amlodipin. Bei Patienten, die mit 10 mg Amlodipin ausreichend kontrolliert sind, aber inakzeptable Ödeme bekommen, kann Amlodipin/Valsartan 5 mg/80 mg zu einer vergleichbaren Blutdruckkontrolle bei weniger Ödemen führen. Alter, Geschlecht und Rasse hatten keinen Einfluss auf die Wirkung von Dafiro.

Dafiro wurde nur bei Hypertonikern untersucht. Valsartan wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, vasospastischer Angina und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Amlodipin und Valsartan zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin

Absorption: Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64% und 80%. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Metabolismus: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ausscheidung: Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. *Steady-State*-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht. 10% des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Absorption: Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 2-4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23%. Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ Stunde und $t_{1/2\beta}$ ungefähr 9 Stunden). Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40% und den Plasma-Spitzenpiegel (C_{max}) um ca. 50%. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im *Steady-State* etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94-97%) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Metabolismus: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20% der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10% der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung: Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83% der Dosis) und den Urin (ca. 13% der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Minute und die renale Clearance 0,62 l/Minute (ungefähr 30% der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Amlodipin/Valsartan

Nach oraler Einnahme von Dafiro werden Plasma-Spitzenpiegel von Valsartan und Amlodipin nach 3 bzw. 6-8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Absorption von Dafiro sind äquivalent zur Bioverfügbarkeit von Valsartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

Spezielle Populationen

Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar.

Product Name	Dafiro	
Identification No.	10002722 0509-0	
Dimensions	210 x 297 mm	
Colours	black	
Operators Name	Flüs	
Creation Date	04.06.2009	
Amended by	Endlein	
Modification Date	05.08.2009	
Edition No. Print	06	
FINAL APPROVAL	Date	Signature
Customer/INFB		
Release		
Release after correction		
Resubmission after correction		
Name/Function		
VPT technical release	Date	Signature
Dispatched to	Heggen	
Shipment Date		
Contract Manuf.	SP	
ID.-No. Contr. Manuf.		
PDF Print	X	
Remarks		

Digital transmitted PDF reference files are valid without signature. Originals are deposited in packaging technology department.

SCHWARZ
P H A R M A

ATTENTION! NEW SETTING!
Please read text carefully and complete!

X

Dafiro®



Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70% höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30% der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die folgenden unerwünschten Wirkungen mit möglicher klinischer Relevanz wurden in Tierstudien beobachtet:

Histopathologische Anzeichen einer Entzündung des Drüsenmagens wurden bei männlichen Ratten bei einer im Vergleich zur klinischen Anwendung von 160 mg Valsartan und 10 mg Amlodipin ungefähr 1,9fachen (Valsartan) bzw. 2,6fachen (Amlodipin) Exposition beobachtet. Bei höheren Expositionen wurden bei Männchen und Weibchen Ulzerationen und Erosionen der Magenschleimhaut beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (8,5- bis 11,0fache Exposition im Vergleich zur klinischen Dosis von 160 mg Valsartan).

Eine erhöhte Inzidenz und ein höherer Schweregrad renal tubulärer Basophilie/Hyalinisierung, Dilatation und Harnzylinderbildung sowie interstitiell lymphozytärer Entzündung und medialer Arteriolenhypertrophie wurden bei 8- bis 13facher (Valsartan) und 7- bis 8facher (Amlodipin) Exposition einer klinischen Dosis von 160 mg und 10 mg Amlodipin beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (8,5- bis 11fache Exposition einer klinischen Dosis von 160 mg Valsartan).

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten wurden eine erhöhte Inzidenz von Uretererweiterung, Missbildung der Sternebrae und nicht ossifizierter Zehenglieder der Vorderpfoten bei im Vergleich zu 160 mg Valsartan und 10 mg Amlodipin ungefähr 12facher (Valsartan) bzw. 10facher (Amlodipin) klinischer Exposition beobachtet. Eine Uretererweiterung wurde auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (12fache Exposition im Vergleich zu einer klinischen Dosis von 160 mg Valsartan). In dieser Studie gab es nur geringfügige Hinweise auf eine toxische Wirkung auf die Muttertiere (geringfügige Reduktion des Körpergewichts). Der Schwellenwert, bis zu dem kein Einfluss auf die Entwicklung beobachtet werden konnte (no observed effect level), betrug das 3fache (Valsartan) bzw. 4fache (Amlodipin) der klinischen Exposition (basierend auf der AUC).

Für die einzelnen Wirkstoffe gibt es keine Hinweise auf Mutagenität, Klastogenität oder Kanzerogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dafiro® 5 mg/80 mg Filmtabletten
Tablettenkern:
 Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon Typ A
 Hochdisperses Siliziumdioxid
 Magnesiumstearat

Filmüberzug:
 Hypromellose
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172, gelb)
 Macrogol 4000
 Talkum

Dafiro® 5 mg/160 mg Filmtabletten
Tablettenkern:
 Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon Typ A
 Hochdisperses Siliziumdioxid
 Magnesiumstearat

Filmüberzug:
 Hypromellose
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172, gelb)
 Macrogol 4000
 Talkum

Dafiro® 10 mg/160 mg Filmtabletten
Tablettenkern:
 Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon Typ A
 Hochdisperses Siliziumdioxid
 Magnesiumstearat

Filmüberzug:
 Hypromellose
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172, gelb)
 Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
 Macrogol 4000
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Eine Blisterpackung enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Perforierte PVC/PVDC-Blister zur Abgabe von Einzeldosen. Eine Blisterpackung enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 280 (4x70) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
 Wimbleshurst Road
 Horsham
 West Sussex, RH12 5AB
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Dafiro® 5 mg/80 mg Filmtabletten
 EU/1/06/371/001-008
 EU/1/06/371/025-027
 EU/1/06/371/034

Dafiro® 5 mg/160 mg Filmtabletten
 EU/1/06/371/009-016
 EU/1/06/371/028-030
 EU/1/06/371/035

Dafiro® 10 mg/160 mg Filmtabletten
 EU/1/06/371/017-024
 EU/1/06/371/031-033
 EU/1/06/371/036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

16.01.2007

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Mitvertreiber:
 SCHWARZ PHARMA
 Deutschland GmbH
 Ein Unternehmen der UCB-Gruppe
 Alfred-Nobel-Straße 10
 40789 Monheim
 Telefon: 02173/48-4847
 Telefax: 02173/48-4841
 www.schwarzpharma.de

Product Name	Dafiro	
Identification No.	10002722 0509-0	
Dimensions	210 x 297 mm	
Colours	black	
Operators Name	Flüs	
Creation Date	04.06.2009	
Amended by	Endlein	
Modification Date	05.08.2009	
Edition No. Print	06	
FINAL APPROVAL	Date	Signature
Customer/INFB		
Release		
Release after correction		
Resubmission after correction		
Name/Function		
VPT technical release	Date	Signature
Dispatched to	Heggen	
Shipment Date		
Contract Manuf.	SP	
ID.-No. Contr. Manuf.		
PDF Print	X	
Remarks		

Digital transmitted PDF reference files are valid without signature. Originals are deposited in packaging technology department. **SCHWARZ PHARMA**

ATTENTION! NEW SETTING!
 Please read text carefully and complete!

X