

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película  
Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 80 mg de valsartán.

### Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg de valsartán.

### Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg de valsartán.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

### Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película redondo, amarillo oscuro, con los bordes biselados, la impresión «NVR» en una cara y «NV» en la otra cara. Tamaño aproximado: diámetro 8,20 mm.

### Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película ovalado, amarillo oscuro, con la impresión «NVR» en una cara y «ECE» en la otra cara. Tamaño aproximado: 14,2 mm (largo) x 5,7 mm (ancho).

### Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película ovalado, amarillo claro, con la impresión «NVR» en una cara y «UIC» en la otra cara. Tamaño aproximado: 14,2 mm (largo) x 5,7 mm (ancho).

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Dafiro está indicado en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

La dosis recomendada de Dafiro es un comprimido al día.

Dafiro 5 mg/80 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.

Dafiro 5 mg/160 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.

Dafiro 10 mg/160 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con Dafiro 5 mg/160 mg.

Dafiro puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipino en comprimidos/cápsulas separados a Dafiro que contenga la misma dosis de los componentes.

### Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles en insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

### Insuficiencia hepática

Dafiro está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Debe tenerse precaución cuando se administre Dafiro a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos (ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos (ver sección 4.1) con insuficiencia hepática se les cambie a amlodipino o Dafiro, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

### Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos (ver sección 4.1) a amlodipino o Dafiro, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dafiro en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar Dafiro con un poco de agua.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Dafiro con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

#### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Dafiro. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de Dafiro se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Si se presenta hipotensión con Dafiro, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

#### Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

#### Estenosis de la arteria renal

Dafiro debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes conestenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

#### Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Dafiro en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

### Insuficiencia hepática

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Dafiro a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la posología de Dafiro en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada ( $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

### Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Dafiro debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

### Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con valsartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

### Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

No se ha estudiado Dafiro en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones frecuentes con la combinación

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Dafiro y otros medicamentos.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Otros agentes antihipertensivos*

Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

#### Interacciones ligadas a amlodipino

#### *No se recomienda el uso concomitante*

##### *Pomelo o zumo de pomelo*

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

#### *Se requiere precaución en el uso concomitante*

##### *Inhibidores CYP3A4*

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

##### *Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum)*

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en

particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

#### *Simvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

#### *Dantroleno (infusión)*

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

#### *Tacrolimus*

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

#### *A tener en cuenta en el uso concomitante*

##### *Otros*

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

#### *Interacciones ligadas a valsartán*

#### *No se recomienda el uso concomitante*

##### *Litio*

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Dafiro.

#### *Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio*

Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

#### *Se requiere precaución en el uso concomitante*

##### *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos*

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

#### *Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)*

Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina,

ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

#### *Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *Otros*

No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

#### Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

#### Valsartán

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Dafiro durante este



periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

### Fertilidad

No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Dafirol.

### Valsartán

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

### Amlodipino

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los pacientes tratados con Dafirol y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Dafirol se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Dafiro	Amlodipino	Valsartán
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuentes	--	--
	Gripe	Frecuentes	--	--
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	--	--	Frecuencia no conocida
	Leucopenia	--	Muy raras	--
	Neutropenia	--	--	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	--	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	--	Muy raras	--
	Hiponatremia	Poco frecuentes	--	--
Trastornos psiquiátricos	Depresión	--	Poco frecuentes	--
	Ansiedad	Raras	--	--
	Insomnio/trastornos del sueño	--	Poco frecuentes	--
	Cambios del estado de ánimo	--	Poco frecuentes	--
	Confusión	--	Raras	--

Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	--	--
	Mareo	Poco frecuentes	Frecuentes	--
	Mareo postural	Poco frecuentes	--	--
	Disgeusia	--	Poco frecuentes	--
	Síndrome extrapiramidal	--	Frecuencia no conocida	--
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	--
	Hipertonía	--	Muy raras	--
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Neuropatía periférica, neuropatía	--	Muy raras	--
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	--
	Síncope	--	Poco frecuentes	--
	Temblor	--	Poco frecuentes	--
	Hipoestesia	--	Poco frecuentes	--
Trastornos oculares	Alteración visual	Raras	Poco frecuentes	--
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Raras	Poco frecuentes	--
	Vértigo	Poco frecuentes	--	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes	Frecuentes	--
	Síncope	Raras	--	--
	Taquicardia	Poco frecuentes	--	--
	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	--	Muy raras	--
	Infarto de miocardio	--	Muy raras	--
Trastornos vasculares	Rubor	--	Frecuentes	--
	Hipotensión	Raras	Poco frecuentes	--
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	--	--
	Vasculitis	--	Muy raras	Frecuencia no conocida

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes
	Disnea	--	Poco frecuentes	--
	Dolor faringolaríngeo	Poco frecuentes	--	--
	Rinitis	--	Poco frecuentes	--
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Alteración de los hábitos intestinales	--	Poco frecuentes	--
	Estreñimiento	Poco frecuentes	--	--
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dispepsia	--	Poco frecuentes	--
	Gastritis	--	Muy raras	--
	Hiperplasia gingival	--	Muy raras	--
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	--
	Pancreatitis	--	Muy raras	--
	Vómitos	--	Poco frecuentes	--
	Angioedema intestinal	--	--	Muy raras
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	--	Muy raras*	Frecuencia no conocida
	Hepatitis	--	Muy raras	--
	Colestasis intrahepática, ictericia	--	Muy raras	--

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	--	Poco frecuentes	--
	Angioedema	--	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Dermatitis bullosa	--	--	Frecuencia no conocida
	Eritema	Poco frecuentes	--	--
	Eritema multiforme	--	Muy raras	--
	Exantema	Raras	Poco frecuentes	--
	Hiperhidrosis	Raras	Poco frecuentes	--
	Reacciones de fotosensibilidad	--	Poco frecuentes	--
	Prurito	Raras	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Púrpura	--	Poco frecuentes	--
	Erupción	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Decoloración de la piel	--	Poco frecuentes	--
	Urticaria y otras formas de erupción	--	Muy raras	--
	Dermatitis exfoliativa	--	Muy raras	--
	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muy raras	--
	Edema de Quincke	--	Muy raras	--
	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)	--	Frecuencia no conocida	--
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	--	--
	Espasmos musculares	Raras	Poco frecuentes	--
	Mialgia	--	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Hinchazón de tobillos	--	Frecuentes	--
	Sensación de pesadez	Raras	--	--

Trastornos renales y urinarios	Creatinina sanguínea elevada	--	--	Frecuencia no conocida
	Trastorno de la micción	--	Poco frecuentes	--
	Nicturia	--	Poco frecuentes	--
	Polaquiuria	Raras	Poco frecuentes	--
	Poliuria	Raras	--	--
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	--	--	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	--	Poco frecuentes	--
	Disfunción eréctil	Raras	--	--
	Ginecomastia	--	Poco frecuentes	--
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes	Poco frecuentes	--
	Molestia, malestar general	--	Poco frecuentes	--
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema facial	Frecuentes	--	--
	Rubefacción, sofoco	Frecuentes	--	--
	Dolor en el pecho no cardíaco	--	Poco frecuentes	--
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	--
	Edema periférico	Frecuentes	--	--
	Dolor	--	Poco frecuentes	--
Exploraciones complementarias	Edema depresible	Frecuentes	--	--
	Aumento del potasio sanguíneo	--	--	Frecuencia no conocida
	Aumento de peso	--	Poco frecuentes	--
	Pérdida de peso	--	Poco frecuentes	--

\* En su mayoría coincidiendo con colestasis

#### Información adicional sobre la combinación

Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
<b>Amlodipino (mg)</b>	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

#### Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Dafiro, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

#### Amlodipino

<i>Frecuentes</i>	Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.
<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgresia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.
<i>Raras</i>	Confusión.
<i>Muy raras</i>	Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertensión, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

\* en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

#### Valsartán

<i>Frecuencia no conocida</i>	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.
-------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Dafirol. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

#### Tratamiento

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Dafirol exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Dafirol combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

#### Amlodipino/Valsartán

La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.



### Ensayos clínicos controlados con placebo

Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron Dafiro una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron adultos con hipertensión esencial sin complicaciones de leve a moderada (presión arterial diastólica media en sedestación  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardíaca, diabetes tipo I o diabetes tipo II pobremente controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el último año – fueron excluidos.

### Ensayos clínicos controlados con fármaco activo en pacientes que eran no respondedores a la monoterapia

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación  $< 90$  mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg y el 62% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg, en comparación con el 53% de los pacientes que continuaron con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino 10 mg y 5 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con valsartán 160 mg.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación  $< 90$  mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg, el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg en comparación con el 67% de los pacientes que continuaron con amlodipino 10 mg. La adición de valsartán 160 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con amlodipino 10 mg.

Dafiro también se estudió en un ensayo controlado con activo de 130 pacientes hipertensos con presión diastólica media en sedestación  $\geq 110$  mmHg y  $< 120$  mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Dafiro de 5 mg/160 mg titulado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en sedestación en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado a 20 mg/12,5 mg.

En dos ensayos de seguimiento a largo plazo el efecto de Dafiro se mantuvo durante más de un año. La retirada brusca de Dafiro no se ha asociado con una elevación rápida de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) no influyeron en la respuesta a Dafiro.

No se ha estudiado Dafiro en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. Se ha estudiado valsartán en pacientes con post infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

### Amlodipino

El componente amlodipino de Dafiro inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y

bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la  $dP/dt$  o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

#### Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerosa documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Valsartán

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo  $AT_1$ , responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor  $AT_1$  con valsartán pueden estimular al receptor subtipo  $AT_2$  sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor  $AT_1$ . Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor  $AT_1$  y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor  $AT_1$  que por el receptor  $AT_2$ .

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ( $p < 0,05\%$ ). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

#### Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética (ver sección 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Linealidad

Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

## Amlodipino/Valsartán

Después de la administración oral de Dafiro, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de Dafiro son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

### Amlodipino

*Absorción:* Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

*Distribución:* El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

*Biotransformación:* Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

*Eliminación:* La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

### Valsartán

*Absorción:* Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

*Distribución:* El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

*Biotransformación:* Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

*Eliminación:* Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

## Poblaciones especiales

### Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

### Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

### Insuficiencia renal

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Amlodipino/Valsartán

Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:

Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica intersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

## Amlodipino

### Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

### Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

### Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 kg de peso

## Valsartán

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

##### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

##### Recubrimiento

Hipromelosa, tipo de sustitución 2910 (3 mPa.s)  
Dióxido de titanio (E171)  
Amarillo óxido de hierro (E172)  
Macrogol 4000  
Talco

#### Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

##### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

##### Recubrimiento

Hipromelosa, tipo de sustitución 2910 (3 mPa.s)  
Dióxido de titanio (E171)  
Amarillo óxido de hierro (E172)  
Macrogol 4000  
Talco

#### Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

##### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

##### Recubrimiento

Hipromelosa, tipo de sustitución 2910 (3 mPa.s)  
Dióxido de titanio (E171)  
Amarillo óxido de hierro (E172)  
Rojo óxido de hierro (E172)  
Macrogol 4000  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 ó 14 comprimidos recubiertos con película.  
Tamaños de envase: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ó 280 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples con 280 (4x70 ó 20x14) comprimidos recubiertos con película.

Blister precortado unidosis de PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 ó 14 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envase: 56, 98 ó 280 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

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



Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

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

Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 enero 2007  
Fecha de la última renovación: 21 noviembre 2011

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA PARA ENVASE UNITARIO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 80 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
280 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimido recubierto con película (unidosis)  
98x1 comprimido recubierto con película (unidosis)  
280x1 comprimido recubierto con película (unidosis)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/001	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/002	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/003	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/004	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/005	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/006	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/007	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/008	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/025	56x1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/06/371/026	98x1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/06/371/027	280x1 comprimido recubierto con película (unidosis)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Dafiro 5 mg/80 mg

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
------------------------------------------------------

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 80 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

70 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/034	280 comprimidos recubiertos con película (4x70)
EU/1/06/371/037	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 80 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70) comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/034	280 comprimidos recubiertos con película (4x70)
EU/1/06/371/037	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---------------------------------------------------------

<b>BLISTERS</b>
-----------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---------------------------------------------------------------------

Novartis Europharm Limited

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA PARA ENVASE UNITARIO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
280 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimido recubierto con película (unidosis)  
98x1 comprimido recubierto con película (unidosis)  
280x1 comprimido recubierto con película (unidosis)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/009	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/010	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/011	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/012	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/013	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/014	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/015	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/016	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/028	56x1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/06/371/029	98x1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/06/371/030	280x1 comprimido recubierto con película (unidosis)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Dafiro 5 mg/160 mg

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
------------------------------------------------------

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

70 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/035	280 comprimidos recubiertos con película (4x70)
EU/1/06/371/038	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro 5 mg/160 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70) comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/035	280 comprimidos recubiertos con película (4x70)
EU/1/06/371/038	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro 5 mg/160 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---------------------------------------------------------

<b>BLISTERS</b>
-----------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---------------------------------------------------------------------

Novartis Europharm Limited

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA PARA ENVASE UNITARIO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 10 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
280 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimido recubierto con película (unidosis)  
98x1 comprimido recubierto con película (unidosis)  
280x1 comprimido recubierto con película (unidosis)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/017	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/018	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/019	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/020	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/021	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/022	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/023	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/024	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/06/371/031	56x1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/06/371/032	98x1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/06/371/033	280x1 comprimido recubierto con película (unidosis)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Dafiro 10 mg/160 mg

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
------------------------------------------------------

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 10 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

70 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/036	280 comprimidos recubiertos con película (4x70)
EU/1/06/371/039	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro 10 mg/160 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 10 mg amlodipino (como amlodipino besilato) y 160 mg valsartán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70) comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/371/036	280 comprimidos recubiertos con película (4x70)
EU/1/06/371/039	280 comprimidos recubiertos con película (20x14)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro 10 mg/160 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---------------------------------------------------------

<b>BLISTERS</b>
-----------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película  
amlodipino/valsartán

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---------------------------------------------------------------------

Novartis Europharm Limited

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

**Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película**  
amlodipino/valsartán

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Dafiro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dafiro
3. Cómo tomar Dafiro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dafiro
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Dafiro y para qué se utiliza**

Dafiro comprimidos contiene dos sustancias llamadas amlodipino y valsartán. Ambas sustancias ayudan a controlar la presión arterial elevada.

- Amlodipino pertenece a un grupo de sustancias llamadas «antagonistas de los canales del calcio». Amlodipino evita que el calcio penetre en la pared del vaso sanguíneo, lo que evita el estrechamiento de los vasos sanguíneos.
- Valsartán pertenece a un grupo de sustancias llamadas «antagonistas del receptor de la angiotensina II». La angiotensina II es producida por el cuerpo y hace que los vasos sanguíneos se estrechen, elevando por tanto la presión arterial. Valsartán actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II.

Eso significa que ambas sustancias ayudan a evitar el estrechamiento de los vasos sanguíneos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

Dafiro se utiliza para tratar la presión arterial elevada en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente sólo con amlodipino o valsartán.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dafiro**

#### **No tome Dafiro**

- si es alérgico al amlodipino o a cualquier otro antagonista de los canales del calcio. Esto puede incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad al respirar.
- si es alérgico al valsartán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico antes de tomar Dafiro.
- si tiene problemas de hígado graves o problemas biliares como cirrosis biliar o colestasis.
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo, ver sección Embarazo).
- si tiene una disminución grave de la presión arterial (hipotensión).

- si tiene un estrechamiento de la válvula de la aorta (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una situación en la que su corazón no puede suministrar suficiente sangre al cuerpo).
- si padece insuficiencia cardíaca tras un ataque al corazón.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y se lo está tratando con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskireno.

**No tome Dafirol e informe a su médico si le afecta alguno de los casos anteriores.**

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dafirol:

- si ha estado enfermo (con vómitos o diarrea).
- si tiene problemas de hígado o de riñón.
- si ha sido sometido a un trasplante de riñón o si le han dicho que sufre un estrechamiento de las arterias del riñón.
- si tiene una enfermedad que afecta a las glándulas adrenales llamada «hiperaldosteronismo primario».
- si ha sufrido insuficiencia cardíaca o ha tenido un ataque al corazón. Siga las instrucciones de su médico para iniciar cuidadosamente la dosificación. Su médico también puede comprobar su función renal.
- si su médico le ha informado de que sufre un estrechamiento de las válvulas del corazón (lo que se llama «estenosis aórtica o mitral») o de que el grosor de su músculo cardíaco ha aumentado de forma anormal (lo que se llama «cardiomiopatía hipertrófica obstructiva»).
- si ha experimentado hinchazón, en particular en la cara y la garganta, mientras tomaba otros medicamentos (incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Dafirol y contacte inmediatamente con su médico. Nunca debe volver a tomar Dafirol.
- si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Dafirol. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Dafirol por su cuenta.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta):
  - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
  - aliskireno.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Dafirol”.

**Comunique a su médico antes de tomar Dafirol si le afecta alguno de los casos mencionados.**

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Dafirol en niños ni adolescentes (menores de 18 años).

### **Otros medicamentos y Dafirol**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones. En algunos casos puede tener que dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es aplicable especialmente a los medicamentos que se listan a continuación:

- un IECA o aliskireno (ver también la información bajo los encabezados “No tome Dafirol” y “Advertencias y precauciones”);
- diuréticos (un tipo de medicamentos que aumentan la cantidad de orina);
- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión);
- diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio;



- cierto tipo de medicamentos para tratar el dolor llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2). Su médico también puede controlar el funcionamiento de su riñón;
- agentes anticonvulsivos (p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- hierba de San Juan;
- nitroglicerina y otros nitratos, u otras sustancias llamadas «vasodilatadores»;
- medicamentos utilizados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (p. ej. ketoconazol, itraconazol);
- medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (tales como rifampicina, eritromicina, claritromicina, telitromicina);
- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón);
- simvastatina (un medicamento utilizado para el control de los niveles altos de colesterol);
- dantroleno (en perfusión para las anomalías graves de la temperatura corporal);
- tacrolimus (empleado para controlar la respuesta inmunitaria del organismo permitiéndole que acepte el órgano trasplantado);
- medicamentos utilizados para proteger frente al rechazo en un trasplante (ciclosporina).

### **Toma de Dafiro con alimentos y bebidas**

Las personas que están tomando Dafiro no deben consumir pomelo ni zumo de pomelo. Ello se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento en los niveles en sangre del principio activo amlodipino, que puede causar un aumento imprevisible en los efectos reductores de Dafiro sobre la presión arterial.

### **Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Dafiro antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Dafiro al inicio del embarazo (primeros 3 meses) y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. Se ha demostrado que amlodipino pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. No se recomienda administrar Dafiro a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede que este medicamento le haga sentir mareado, lo que puede afectar su capacidad de concentración. Por ello, si usted no está seguro de cómo le afectará este medicamento, no conduzca, use máquinas o realice otras actividades que requieran concentración.

## **3. Cómo tomar Dafiro**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Ello le ayudará a obtener los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos adversos.

La dosis normal de Dafiro es un comprimido al día.

- Es preferible tomar el medicamento a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos con un vaso de agua.
- Puede tomar Dafiro con o sin alimentos. No tomar Dafiro con pomelo o zumo de pomelo.

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis mayor o menor.

No supere la dosis prescrita.

#### **Dafiro y personas de edad avanzada (65 años o mayores)**

Su médico deberá tener precaución cuando le aumente la dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **Si toma más Dafiro del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de Dafiro, o si alguien más ha tomado sus comprimidos, consulte inmediatamente con un médico. El exceso de líquido puede acumularse en los pulmones (edema pulmonar) causando dificultad para respirar que puede desarrollarse hasta 24-48 horas después de la ingesta.

#### **Si olvidó tomar Dafiro**

Si olvida tomar este medicamento, tómelo en cuanto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si casi es la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Dafiro**

La interrupción de su tratamiento con Dafiro puede causar que su enfermedad empeore. No deje de tomar su medicamento a no ser que su médico se lo diga.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Dafiro puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitar atención médica inmediata:**

Unos pocos pacientes han experimentado estos efectos adversos graves. **Si nota alguno de los siguientes, informe a su médico enseguida:**

*Rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):* Reacción alérgica con síntomas como erupción cutánea, picor, hinchazón de la cara, labios o lengua, dificultad para respirar, presión arterial baja (sensación de desmayo, aturdimiento).

*Muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):* Angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que cursa con síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

#### **Otros posibles efectos adversos de Dafiro:**

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):* Gripe; nariz tapada, dolor de garganta y malestar al tragar; dolor de cabeza; hinchazón en los brazos, manos, piernas, tobillos o pies; cansancio; astenia (debilidad); enrojecimiento y calentamiento de la cara y/o cuello.

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):* Mareo; náuseas y dolor abdominal; boca seca; somnolencia, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies; vértigo, latidos rápidos del corazón incluyendo palpitaciones; mareo al levantarse; tos; diarrea; estreñimiento; erupción cutánea, enrojecimiento de la piel; inflamación de las articulaciones, dolor de espalda; dolor en las articulaciones.

*Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):* Sensación de ansiedad; pitidos en los oídos (tinnitus); desmayo; aumento de la cantidad de orina o sensación urgente de orinar; incapacidad para conseguir o mantener una erección; sensación de pesadez; presión arterial baja con síntomas como mareo, aturdimiento; sudor excesivo; erupción cutánea en todo el cuerpo, picor, espasmos musculares.

**Comunique a su médico si le afecta gravemente alguno de los casos mencionados.**

**Los efectos adversos notificados con amlodipino o valsartán solos y no observados con Dafiro u observados con una mayor frecuencia que con Dafiro:**

Amlodipino

**Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, que son muy raros tras tomar este medicamento:**

- Silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad al respirar.
- Hinchazón de los párpados, cara o labios.
- Hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar.
- Reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor importante, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas.
- Ataque al corazón, latido anormal del corazón.
- Inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar.

Se han notificado los siguientes efectos adversos. Si alguno de estos causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):* Mareo, somnolencia; palpitaciones (sentir los latidos del corazón); sofocos, hinchazón de los tobillos (edema); dolor abdominal, sensación de malestar (náuseas).

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):* Cambios de humor, ansiedad, depresión, somnolencia, temblor, alteraciones del gusto, desmayos, pérdida de sensación de dolor; alteraciones visuales, deterioro visual, zumbidos en los oídos; disminución de la presión arterial; estornudos/secreción nasal causada por la inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis); indigestión, vómitos (malestar); caída del cabello, aumento de la sudoración, picor en la piel, decoloración de la piel; trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar; imposibilidad de obtener una erección, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres, dolor, sensación de malestar, dolor en los músculos, calambres musculares; aumento o pérdida de peso.

*Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):* Confusión.

*Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):* Disminución del número de células blancas de la sangre, disminución de plaquetas de la sangre que puede provocar sangrado fácil o moratones inusuales (daño de los glóbulos rojos); exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia); inflamación de las encías, hinchazón abdominal (gastritis); función anormal del hígado, inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener un efecto en algunas pruebas médicas; aumento de la tensión muscular; inflamación de los vasos sanguíneos a menudo con erupciones en la piel, sensibilidad a la luz; trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

Valsartán

*Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

Disminución del número de glóbulos rojos, fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infección; sangrado o hematomas cutáneos espontáneos; aumento del potasio en sangre; resultados anormales de las pruebas de la función hepática; función renal disminuida y función renal gravemente disminuida; hinchazón, principalmente de la cara y garganta; dolor muscular; erupción cutánea, manchas rojas purpúreas; fiebre; picor; reacción alérgica, enfermedad cutánea ampollosa (signo de una enfermedad llamada dermatitis bullosa).

Si experimenta alguno de los casos mencionados, consulte inmediatamente con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Dafiro**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister (después de CAD/EXP). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice Dafiro si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Dafiro**

#### **Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película**

Los principios activos de Dafiro son amlodipino (como amlodipino besilato) y valsartán. Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino y 80 mg de valsartán.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona de (tipo A); sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa (tipo de sustitución 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talco, dióxido de titanio (E171); amarillo óxido de hierro (E172).

#### **Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película**

Los principios activos de Dafiro son amlodipino (como amlodipino besilato) y valsartán. Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino y 160 mg de valsartán.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona de (tipo A); sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa (tipo de sustitución 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talco, dióxido de titanio (E171); amarillo óxido de hierro (E172).

#### **Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película**

Los principios activos de Dafiro son amlodipino (como amlodipino besilato) y valsartán. Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino y 160 mg de valsartán.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona de (tipo A), sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa (tipo de sustitución 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talco, dióxido de titanio (E171); amarillo óxido de hierro (E172), rojo óxido de hierro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Dafiro 5 mg/80 mg comprimidos son redondos y de color amarillo oscuro con «NVR» en una cara y «NV» en la otra cara. Tamaño aproximado: diámetro 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg comprimidos son ovalados y de color amarillo oscuro con «NVR» en una cara y «ECE» en la otra cara. Tamaño aproximado: 14,2 mm (largo) x 5,7 mm (ancho).

Dafiro 10 mg/160 mg comprimidos son ovalados y de color amarillo claro con «NVR» en una cara y «UIC» en la otra cara. Tamaño aproximado: 14,2 mm (largo) x 5,7 mm (ancho).

Dafiro se halla disponible en envases que contienen 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ó 280 comprimidos y en envases múltiples que contienen 4 cajas, cada una con 70 comprimidos, o 20 cajas, cada una con 14 comprimidos. Todos los envases están disponibles con blísters estándar; los envases de 56, 98 y 280 comprimidos están además disponibles con blísters perforados unidos.

Puede que no estén comercializados en su país todos los tamaños de envase.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>