

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ifirmasombi 300 mg/25 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan*) (като ирбесартан хидрохлорид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

### Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*irbesartan*) (като ирбесартан хидрохлорид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

### Ifirmasombi 300 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*irbesartan*) (като ирбесартан хидрохлорид) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана табелтка (таблетка).

### Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Бледо розови, двойноизпъкнали, овални, филмирани таблетки.

### Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Бели, двойноизпъкнали, с форма на капсула, филмирани таблетки.

### Ifirmasombi 300 mg/25 mg филмирани таблетки

Бледо розови, двойноизпъкнали, с форма на капсула, филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Ifirmasombi може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg,
- Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg,
- Ifirmasombi 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, Ifirmasombi може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### Специални популации

##### Бъбречно увреждане:

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, Ifirmasombi не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 30 ml/min).

При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е  $\geq 30$  ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Чернодробно увреждане:

Ifirmasombi не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

##### Пациенти в старческа възраст:

Не се налага промяна на дозата на Ifirmasombi при пациентите в старческа възраст.

##### Педиатрична популация:

Ifirmasombi не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Няма налични данни.

##### Начин на приложение

Перорално приложение.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременната употреба на Ifirmasombi с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Хипотония – пациенти с намален вътресъдов обем:

Ifirmasombi рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония. Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Ifirmasombi.

##### Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония:

Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти. Въпреки, че това не е документирано при Ifirmasombi, подобен ефект трябва да се очаква.

##### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:

Когато Ifirmasombi се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина и пикочната киселина. Няма опит от приложението на Ifirmasombi при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Ifirmasombi не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е  $\geq 30$  ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

##### Двойно блокиране на ренин ангиотензин-алдостероновата система (РААС):

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

##### Чернодробно увреждане:

Тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с Ifirmasombi при пациенти с чернодробно увреждане.

##### Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

Както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

##### Първичен алдостеронизъм:

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Ifirmasombi.

#### Метаболитни и ендокринни ефекти:

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да се манифестира по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар; когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в Ifirmasombi, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв. При някои пациенти приемащи тиазиди, е възможно ускоряване на появата на хиперурикемия или подагра.

#### Електролитен дисбаланс:

Както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити, през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане.

Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременното лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на подлежащо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в Ifirmasombi е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащите заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с Ifirmasombi (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан би могъл да намали или предотврати индуцираната от диуретика хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

#### Литий:

Комбинацията на литий и Ifirmasombi не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Анти-допингов тест:

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допингов тест.

#### Общи:

Пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите

антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес е съобщено при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

#### Бременност:

Лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с АПРА е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома:

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома като резултат. Макар че хидрохлоротиазидът е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

#### Немеланомен рак на кожата:

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

#### Остра респираторна токсичност:

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на Ifirmasombi и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

#### Натрий:

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Други антихипертензивни средства:

Антихипертензивният ефект на Ifirmasombi може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемиа и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан с или без тиазидни диуретици, освен в случаите, когато обемът на течности не е първо коригиран (вж. точка 4.4).

#### Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ инхибитори:

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-система (РААС) чрез комбинирано използване на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързано с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с използването само на едно, действащо на РААС средство (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Литий:

Докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при Ifirmasombi. Ето защо, комбинирането на литий и Ifirmasombi не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

#### Лекарствени продукти, повлияващи калия:

Понижаващият съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий).

Обратно на това, въз основа на опита от употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

#### Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий:

Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на Ifirmasombi с лекарствени продукти повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмични средства).

#### Нестероидни противовъзпалителни средства:

При едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX 2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание особено при пациентите в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

#### Репаглинид:

Ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C<sub>max</sub> и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на репаглинид (вж. точка 4.4).

#### Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан:

При клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

#### Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид:

При съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

*Алкохол:* може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония;

*Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини):* може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

*Колестирамин и колестиполови смоли:* абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли; Ifimacombi трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства;

*Кортикостероиди, АКТХ:* недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

*Сърдечни гликозиди:* предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцираната от дигиталиса сърдечна аритмия (вж. точка 4.4);

*Нестероидни противовъзпалителни средства:* приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;



*Пресорни амини (напр. норадреналин):* ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

*Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин):* ефектът на недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазида;

*Лекарствени продукти за лечение на подагра:* може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на хипертензивните реакции при алопуринол;

*Калциеви соли:* тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), то е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калция;

*Карбамазепин:* едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици;

*Други взаимодействия:* хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежеланите ефекти, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

*Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs):*

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACEинхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с AIIARs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIARs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай, че AIIARs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид*

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да предизвика фето-плацентарна перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазменния обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като Ifirmasombi съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

#### Кърмене

##### *Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs)*

Тъй като липсва информация относно употребата на Ifirmasombi по време на кърмене, Ifirmasombi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

#### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да потиснат производството на кърма. Използването на Ifirmasombi по време на кърмене не се препоръчва. Ако Ifirmasombi се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

#### Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква Ifirmasombi да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост, по време на лечението на хипертония.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани проучвания, 29,5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на уреинния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатин киназата (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често по време на проучванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и по време на плацебо контролирани проучвания.

Честотата на представените по-долу нежелани реакции е определена както следва:

- много чести ( $\geq 1/10$ )
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )
- редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )
- много редки ( $< 1/10\ 000$ )
- с неизвестна честота (наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо контролирани проучвания и спонтанни съобщения**

<i>Изследвания</i>	Чести: повишаване на уреинния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатининазата Нечести: понижаване на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести: синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести: замаяност Нечести: замаяност при изправяне С неизвестна честота: главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	С неизвестна честота: тинитус
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Много редки: остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4) С неизвестна честота: кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести: гадене/повръщане Нечести: диария С неизвестна честота: диспепсия, дисгеузия
<i>Нарушения на пикочните пътища и бъбреците:</i>	Чести: нарушено уриниране С неизвестна честота: увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Нечести: оток на крайниците С неизвестна честота: артралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	С неизвестна честота: хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения</i>	Нечести: горещи вълни

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Нечести: С неизвестна честота:	жълтеница хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

\*

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при Ifirmasombi.

Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на Ifirmasombi.

**Таблица 2:** Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **ирбесарган**

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	С неизвестна честота	хипогликемия

**Таблица 3:** Нежелани реакции, съобщени при самостоятелното прилагане на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) <sup>1</sup>
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, потискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна	преходно замъглено зрение,

	честота:	ксантопсия, хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалоаденит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, реакции на фоточувствителност, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня

<sup>1</sup>Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Доза-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма конкретна информация по отношение на лечението при предозиране с Ifirmasombi. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или и изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA04.

#### Механизъм на действие

Ifirmasombi е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин II рецепторен (подтип AT1) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин II медирано от AT1 рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин II (AT1) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (киназа II), ензим, който генерира ангиотензин II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на ефекта му.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намалява серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното прилагане на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква по-нататъшно понижение на диастолното налягане в сравнение с плацебо, което спада с 6,1 mmHg (24 часа след приема). Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg

хидрохлоротиазид предизвиква обща разлика с плацебо на систолното и диастолното налягане до 13,6/11,5 mmHg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че пациенти, при които не е постигнат желания контрол с комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mmHg).

Приемът на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква систолно/диастолно понижение на кръвното налягане, в сравнение с плацебо (до 24 часа след приема) с 12,9/6,9 mmHg при пациенти с лека до умерена степен на хипертония. Най-добър ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно понижаване от 15,8/10,0 mmHg разлика с плацебо. Амбулаторното проследяване е отчетло, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg е 100%.

Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg и Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg. При 24- часово наблюдение върху ефекта не е било отчетено твърде голямо понижаване на кръвното налягане при пиковата концентрация и е било поддържано безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижаване на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mmHg разлика с плацебо.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При продължителни клинични проучвания е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки, че не са били провеждани конкретни клинични проучвания с Ifirmasombi по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е бил наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Не са проведени клинични проучвания, целящи определяне на ефекта на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид по отношение на заболяемост и смъртност. Епидемиологичните проучвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Възрастта и полът не оказват влияние върху ефекта на Ifirmasombi. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на пациентите от черната раса се приближава до отговора на белите пациенти.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на комбинацията от ирбесартан и хидрохлоротиазид като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана при SeDBP  $\geq$  110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 8-седмично изследване. Общо 697 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и систематично титрирани (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица към ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или към ирбесартан 300 mg, съответно.

58% от пациентите в изследването са били от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е била 52,5 години, 13% са били на възраст  $\geq 65$  години и едва 2% са били на възраст  $\geq 75$ . Дванадесет процента (12%) от пациентите са били диабетици, 34% са били с хиперлипидемия и най-честото сърдечно-съдово заболяване е била стабилна стенокардия при 3,5% от участниците.

Основната цел на това проучване е била да се съпостави съотношението на пациенти, при които SeDBP е било контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите лекувани с комбинацията са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ( $p = 0,0005$ ). Средната стойност на кръвното налягане била приблизително 172/113 mmHg при всяка от лекуваните групи и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е било съответно 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ( $p < 0,0001$ ).

Вида и честотата на съобщените нежелани реакции при пациенти, лекувани с комбинацията са били подобни на профила на нежеланите реакции при пациенти на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в някоя от групите през 8-седмичния лечебен период. Има съобщения за хипотония, като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% съответно от групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 със сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430



833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно  $\geq 50\,000$  mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

### Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са активни при перорален прием и изявата на тяхната активност не изисква биотрансформации. След перорално приложение на Ifirmasombi абсолютната перорална бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на Ifirmasombi. Максимална плазмена концентрация се достига за 1,5 – 2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

### Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни елементи е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53 - 93 литра. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

### Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дози от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизмът на това не е изяснен. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационният полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният полуживот не е променен значително. Не е необходима промяна на дозата при пациентите в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазида варира от 5-15 часа.

### Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}C$  ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се отдава на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Изследванията *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект.

## Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>C ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

### Бъбречна недостатъчност:

При пациенти с бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min се съобщава, че елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

### Чернодробна недостатъчност:

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Проведени са клинични проучвания, целящи определянето на потенциалната токсичност на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид, приложена перорално при плъхове и макаци в продължение на 6 месеца. Не са установени токсикологични находки с клинично значение по отношение на употребата на хора. Описаните по-долу промени, наблюдавани при плъхове и макаци, които са получавали ирбесартан/хидрохлоротиазид с дози 10/10 и 90/90 mg/kg дневно са били наблюдавани също и при самостоятелната употреба на отделните съставки и/или са вторично възникнали, в резултат от понижаване на кръвното налягане (не са наблюдавани значими токсикологични взаимодействия):

- промени в бъбреците, изразяващи се с леко повишение нивата на серумната концентрация на урея и креатинин, хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулния апарат, като директно последствие от взаимодействието на ирбесартан с ренин-ангиотензиновата система;
- леко понижени стойности на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит);
- промяна в цвета на стомашната лигавица, язви и фокална некроза на стомашната лигавица са били наблюдавани при малък брой плъхове при едно 6-месечно токсикологично проучване при прием на ирбесартан 90 mg/kg дневно, хидрохлоротиазид 90 mg/kg дневно, и ирбесартан/хидрохлоротиазид 10/10 mg/kg дневно. Тези лезии не са наблюдавани при макаци;
- понижение на серумната концентрация на калий, дължащо се на хидрохлоротиазид и частично избегнато при комбиниране на хидрохлоротиазид с ирбесартан.

Повечето от гореспоменатите ефекти вероятно се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан (блокиране инхибирането на освобождаване на ренин, предизвикано от ангиотензин II и стимулиране на клетките, образувачи ренин) и се срещат също при инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тези находки изглежда са без значение за употребата на ирбесартан/хидрохлоротиазид в терапевтични дози при хора.

Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, третирани с комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид с дози, токсични за майките. Ефектът на тази комбинация върху фертилитета не е определян в проучвания с опитни животни, тъй като и при животни, и при

хора, няма данни за нежелани реакции в това отношение, както при самостоятелно приложение на ирбесартан, така и на хидрохлоротиазид. Било е установено обаче, при проведени проучвания при опитни животни, че друг антагонист на ангиотензин II, приложен самостоятелно, оказва влияние върху показателите на фертилитета. Тези данни били установени и при прилагане на по-ниски дози от този ангиотензин II антагонист, когато е бил използван в комбинация с хидрохлоротиазид.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Канцерогенният ефект на тази комбинация не е оценен при проучвания с животни.

#### Ирбесартан

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на предклиничните проучвания безопасност, приемът на високи дози ирбесартан ( $\geq 250$  mg/kg/дневно при плъхове и  $\geq 100$  mg/kg/дневно при макаци) е довел до понижаване на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози ( $\geq 500$  mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и макаци, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарството, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при  $\geq 90$  mg/kg/дневно и макаци, при  $\geq 10$  mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, характеристиките на фертилитета и репродукцията не са били засегнати, дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи значителна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg/дневно), включващи смъртност при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантатите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или репродукцията на потомството. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

#### Хидрохлоротиазид

Експериментални модели са получени несигурни данни за генотоксичен или канцерогенен ефект.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Манитол

Хидроксипропил целулоза

Хидроксипропил целулоза, нискозаместена

Натриев нишестен глюколат  
Талк  
Макрогол 6000  
Рициново масло, хидрогенрано

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg и 300 mg/25 mg филмирани таблетки

Филмова покритие

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Талк  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Филмова покритие

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Талк

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

5 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер (ОРА/алуминий/PVC//алуминий): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 и 98 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
EU/1/11/673/001-008

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg филмирани таблетки  
EU/1/11/673/017-024

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 04 март 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 19 Ноември 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ ИЛИ ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Словения

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
ирбесартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (като ирбесартан хидрохлоротиазид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/673/001 (14 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/002 (28 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/003 (30 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/004 (56 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/005 (56 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/006 (84 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/007 (90 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/008 (98 филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg таблетки  
ирбесартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
ирбесартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (като ирбесартан хидрохлоротиазид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/673/009 (14 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/010 (28 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/011 (30 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/012 (56 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/013 (56 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/014 (84 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/015 (90 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/016 (98 филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg таблетки  
ирбесартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ifirmasombi 300 mg/25 mg филмирани таблетки  
ирбесартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (като ирбесартан хидрохлоротиазид) и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/673/017 (14 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/018 (28 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/019 (30 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/020 (56 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/021 (56 x 1 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/022 (84 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/023 (90 филмирани таблетки)  
EU/1/11/673/024 (98 филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg теблатки  
ирбесартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки**  
**Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки**  
**Ifirmasombi 300 mg/25 mg филмирани таблетки**  
ирбесартан/хидрохлоротиазид  
(irbesartan/hydrochlorothiazide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ifirmasombi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ifirmasombi
3. Как да приемате Ifirmasombi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ifirmasombi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ifirmasombi и за какво се използва

Ifirmasombi е комбинация от две активни съставки, ирбесартан и хидрохлоротиазид. Ирбесартан принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин II рецепторите. Ангиотензин II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижаване на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към групата лекарствени продукти (наречени тиазидни диуретици) които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане. Двете активни съставки в Ifirmasombi действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

**Ifirmasombi се използва за лечение на високо кръвно налягане**, когато терапията с ирбесартан или с хидрохлоротиазид не е довела до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Ifirmasombi

##### Не приемайте Ifirmasombi

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте **алергични** към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамиди
- ако сте **бременна след третия** месец (по-добре да избягвате Ifirmasombi и по време на ранна бременност – вижте точката за бременност)

- ако страдате от **тежко чернодробно** или **бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Ifirmasombi и ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако страдате от **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате **трансплантиран бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотвяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет,
- ако страдате от **еритематозен лупус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и следствие на това, повишаване на кръвното налягане)
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате Ifirmasombi.
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на Ifirmasombi, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета
  - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Ifirmasombi”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Ifirmasombi не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

### **Трябва да уведомите Вашия лекар също:**

- ако сте на **безсолна диета**
- ако имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане** или **необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиозида (съдържащ се в Ifirmasombi)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормално
- ако Ви **предстои някаква хирургична намеса** (операция) или **даване на анестетици**

- ако имате **промени в зрението или болка в едното или в двете очи** докато приемате Ifirmasombi. Това могат да бъдат симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или може да бъде признак, че развивате глаукома, повишено налягане в окото (очите), могат да се появят в рамките на часове до седмици от приема на Ifirmasombi. Ако не се лекува, това може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако преди сте имали алергия към пеницилини или сулфонамиди, можете да бъдете изложени на по-висок риск от развитие на това събитие. Вие трябва да преустановите приема на Ifirmasombi и да потърсите медицинска помощ.

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

#### **Деца и юноши**

Ifirmasombi не трябва да се дава на деца и юноши (под 18 години).

#### **Други лекарства и Ifirmasombi**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Диуретици, подобно на хидрохлоротиазид, който се съдържа в Ifirmasombi, могат да окажат влияние на други лекарства. Препарати, съдържащи литий, не трябва да се приемат с Ifirmasombi без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

- Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Ifirmasombi” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

#### **Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:**

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разслабителни
- лекарства за подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства контролиращи сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални форми като репаглинид или инсулини)
- карбамазепин (лекарство за лечение на епилепсия).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди и лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства, лекарства за лечение на артрит или холестирамин и холестиполови смоли за намаляване на холестерола в кръвта.

#### **Ifirmasombi с храна, напитки и алкохол**

Ifirmasombi може да се приема със или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в Ifirmasombi, ако пиете алкохол докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

#### **Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Ifirmasombi преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Ifirmasombi. Ifirmasombi не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се

приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе ако се използва след третия месец на бременността.

### **Кърмене**

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Ifirmasombi не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

### **Шофиране и работа с машини**

Ifirmasombi не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

### **Ifirmasombi съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Ifirmasombi**

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Дозировка на Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg**

Препоръчителната доза Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg е една таблетка дневно. Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Ifirmasombi.

Ако този доза не ви помогне за понижаване на кръвното налягане колкото е необходимо, лекарят може да ви изпише Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg.

### **Дозировка на Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg**

Препоръчителната доза Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg е една таблетка дневно.

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Ifirmasombi.

Ако този доза не Ви помогне за понижаване на кръвното налягане колкото е необходимо, лекарят може да Ви изпише Ifirmasombi 300 mg/25 mg.

### **Дозировка на Ifirmasombi 300 mg/25 mg**

Препоръчителната доза Ifirmasombi 300 mg/25 mg е една таблетка дневно. Тази доза не може да бъде повишавана.

Ifirmasombi 300 mg/25 mg ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към Ifirmasombi.

Ако този доза не ви помогне за понижаване на кръвното налягане колкото е необходимо, лекарят може да ви изпише допълнително лечение.

### **Начин на приложение**

Ifirmasombi е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете Ifirmasombi с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на Ifirmasombi дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

Максималният понижаващ кръвното ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Ifirmasombi**

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

**Деца не трябва да приемат Ifirmasombi**

Ifirmasombi не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

**Ако сте пропуснали да приемете Ifirmasombi**

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

**Ако получите някой от горепосочените симптоми или задух, спрете приема на Ifirmasombi и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу е определена като се използва следната конвенция:

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10,000 души

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични изпитвания на пациенти, лекувани с Ifirmasombi са както следва:

**Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 100 пациенти)**

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвни изследвания, които могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

**Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.**

**Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти)**

- диария
- ниско кръвно налягане
- прималяване
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)



- кръвните изследвания могат да покажат по-ниски нива на калий и натрий в кръвта Ви.

**Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.**

### **Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на комбинацията от ирбесартан и Хидрохлоротиазид.**

Някои нежелани реакции са докладвани във времето, след пускането на Ifirmasombi на пазара.

Нежелани реакции с неизвестна честота са:

- главоболие,
- шум в ушите,
- кашлица,
- нарушения във вкуса,
- нарушено храносмилане,
- болки в ставите и мускулите,
- нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция,
- повишено ниво на калий в кръвта и
- алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото,
- нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Както и при всяка комбинация на две активни съставки, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

### **Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан**

Към горензброените нежелани реакции се съобщава също за болка в гърдите, тежки алергични реакции (анафилактичен шок), намален брой червени кръвни клетки (анемия –симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност) и понижаване на броя на тромбоцитите (кървни клетки, необходими за съсирването на кръвта) и ниски нива на кръвната захар.

### **Нежелани реакции, свързани само с хидрохлоротиазид**

Рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата); загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено зрение; намаляване на зрението или болка във окото поради високо налягане (възможни признаци за натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома); липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, треска; намаляване броя на тромбоцитите (кървна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморяемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовете; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра.

Много редки нежелани реакции: (могат да засегнат до 1 на 10,000 души):

Остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, повишена температура, слабост и обърканост).

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, нежеланите реакции свързани с него може да се засилят.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Ifirmasombi**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Ifirmasombi**

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид.  
Всяка Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (като ирбесартан хидрохлорид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.  
Всяка Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (като ирбесартан хидрохлорид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.  
Всяка Ifirmasombi 300 mg/25 mg филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (като ирбесартан хидрохлорид) и 25 mg хидрохлоротиазид.

- Другите съставки са:

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg

манитол, хидроксипропил целулоза, нискозаместена хидроксипропил целулоза, натриев нишестен глюколат, талк, макрогол 6000, рициново масло в ядрото на таблетката и макрогол, поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), талк, жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172) във филмовото покритие. Вижте точка 2 „Ifirmasombi съдържа натрий“.

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg

манитол, хидроксипропил целулоза, нискозаместена хидроксипропил целулоза, натриев нишестен глюколат, талк, макрогол 6000, рициново масло в ядрото на таблетката и макрогол, поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), талк във филмовото покритие. Вижте точка 2 „Ifirmasombi съдържа натрий“.

Ifirmasombi 300 mg/25 mg

манитол, хидроксипропил целулоза, нискозаместена хидроксипропил целулоза, натриев нишестен глюколат, талк, макрогол 6000, рициново масло в ядрото на таблетката и макрогол, поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), талк, жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172) във филмовото покритие. Вижте точка 2 „Ifirmasombi съдържа натрий“.

### **Как изглежда Ifirmasombi и какво съдържа опаковката**

Ifirmasombi 150 mg/12,5 mg

Бледо розови, двойноизпъкнали, овални, филмирани таблетки (таблетки).

Ifirmasombi 300 mg/12,5 mg

Бели, двойноизпъкнали, с форма на капсула, филмирани таблетки (таблетки).

Ifirmasombi 300 mg/25 mg

Бледо розови, двойноизпъкнали, с форма на капсула, филмирани таблетки (таблетки).

Налични са кутии с по 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 и 98 филмирани таблетки в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

### **Производител**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.KRKA Sverige AB  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.