

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ifirmacombi 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης (ως ιβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης (ως ιβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης (ως ιβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτά ροζ, αμφίκυρτα, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, αμφίκυρτα, σχήματος κασακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτά ροζ, αμφίκυρτα, σχήματος κασακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία ιβεσαρτάνης ή υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Ifirmacombi μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως, με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά αποδεκτό μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από τη μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς:

- Το Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Το Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιβεσαρτάνη 300 mg ή με Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Το Ifirmacombi 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιβεσαρτάνης/25 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Ifirmacombi μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Ifirmacombi δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτή την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδών. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≥ 30 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Ifirmacombi δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι θειαζίδες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας του Ifirmacombi σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του Ifirmacombi σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Ifirmacombi δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χρήση του Ifirmacombi με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπόταση - Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο:

Το Ifirmacombi έχει σπάνια συσχετιστεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Ifirmacombi.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας - Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε λειτουργικά μονήρη νεφρό λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Ifirmacombi, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού:

Όταν χορηγείται το Ifirmacombi σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Ifirmacombi σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Το Ifirmacombi δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≥ 30 ml/min. Ωστόσο, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS):

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγιοτενσίνης II ή αλίσκρινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγιοτενσίνης II ή αλίσκρινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγιοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Οι θειαζίδες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, καθώς ήσσονος σημασίας μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Ifirmacombi σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Ifirmacombi.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Η ιβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Ifirmacombi, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών:

Όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Οι θειαζίδες, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια και υποχλωραιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η oligουρία, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω του συστατικού ιβεσαρτάνη του Ifirmacombi, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης.

Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Ifirmacombi (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να αποτρέψει την ανάπτυξη υπονατρίαμιας που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαίμια μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδών θα πρέπει να διακόπτεται πριν από τη διενέργεια εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένα.

Έχει δειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαίμια.

Λίθιο:

Ο συνδυασμός λιθίου με Ifirmacombi δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping:

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά:

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της

στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA).

Κύηση:

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (AIIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν κριθεί κατάλληλο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Αποκόλληση του Χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας:

Φάρμακα σουλφοναμίδης ή φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδη, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά εκδηλώνονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια αντιμετώπιση είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν σε τακτική βάση το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση,

συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Οξεία αναπνευστική τοξικότητα:

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Ifirmacombi θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

Νάτριο:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:

Η αντιυπερτασική δράση του Ifirmacombi μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνης/25 mg υδροχλωροθειαζίδης) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί πρώτα η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη ή αναστολείς MEA:

Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο:

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξηθεί με το Ifirmacombi. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Ifirmacombi δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο:

Η δράση της υδροχλωροθειαζίδης να μειώνει το κάλιο παρουσιάζεται εξασθενημένη από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιρβεσαρτάνης. Ωστόσο, αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυαστεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιοουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβονοξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα

καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου του ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Ifirmacombi μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να παρουσιαστεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς του ΜΕΑ, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου του ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη:

Η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης:

Σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάστηκε από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης:

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

Οινοπνευματώδη: μπορεί να ενισχυθεί η ορθοστατική υπόταση.

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες): μπορεί να χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

Ρητίνες Χολεστυραμίνης και Κολεστιπόλης: η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Ifirmacombi πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις φαρμακευτικές αγωγές.

Κορτικοστεροειδή, ACTH: η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία, μπορεί να αυξηθεί.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας: η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία που προκαλείται από τις θειαζίδες

ευνοεί την έναρξη καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από τη δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη): η επίδραση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να μειωθεί, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλειστεί η χορήγησή τους.

Μη αποπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη): η δράση των μη αποπολωτικών χαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας: η ρύθμιση της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Άλατα ασβεστίου: η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να ρυθμίζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

Καρβαμαζεπίνη: η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με τον κίνδυνο συμπτωματικής υπονατριαιμίας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

Άλλες αλληλεπιδράσεις: η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και της διαζοξειδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελαττώνοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου.

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Οι θειαζίδες μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ανταγωνιστές του Υποδοχέα της Αγγειοτενσίνης II (AIIRAs):

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε οριστικά συμπεράσματα. Εντούτοις μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο από τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AIIRAs), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν με αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και αν η συνέχιση της θεραπείας με

αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγνωστεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να διακοπεί αμέσως, και αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που έχει γίνει έκθεση σε αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κήσεως, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κήσεως ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες παρά μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Ifirmacombi περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

Θηλασμός

Ανταγωνιστές του Υποδοχέα της Αγγειοτενσίνης II (AIIRAs):

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ifirmacombi κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Ifirmacombi δεν συνιστάται και είναι προτιμότερες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας, κατά το θηλασμό, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορούν να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Ifirmacombi κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Ifirmacombi χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά

γίνεται.

Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημεία γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Ifirmacombi είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις δοκιμές παρατηρήθηκαν επίσης συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση τη σύμβαση που ακολουθεί:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), της κρεατινίνης και της κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και του νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος

	Όχι συχνές; Μη γνωστές:	διάρροια δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Συχνές; Μη γνωστές:	μη φυσιολογική ούρηση έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Όχι συχνές; Μη γνωστές:	οίδημα άκρου αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	Όχι συχνές; Μη γνωστές:	ίκτηρος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Ifirmacombi. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Ifirmacombi ξεχωριστά.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Μη γνωστές:	ανααιμία, θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση περιλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας
<i>Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης:</i>	Μη γνωστές	υπογλυκαιμία

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριάιμίας, βλ. παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου) ¹
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Μη γνωστές:	απλαστική ανααιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία,

<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Μη γνωστές:	αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Πολύ σπάνιες:	παροδική θαμπή όραση, ξανθογία, αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
	Μη γνωστές:	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	Μη γνωστές:	ίκτηρος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτηρος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου

¹Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά την τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Ifirmacombi. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που έχει μεσολαβήσει από τη χορήγηση του φάρμακου και από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει

να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA04.

Μηχανισμός δράσης

Το Ifirmacombi είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, που μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (υπότυπος AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτενσίνης-II που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτενσίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (AT₁) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτενσίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση ιβεσαρτάνης ως μονοθεραπεία στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτενσίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν απαιτεί μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη, η έναρξη της διούρησης εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης για το εύρος των θεραπευτικών δόσεων τους. Η προσθήκη 12,5 mg

υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με 300 mg ιβεσαρτάνης ως μονοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mmHg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα συνολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου μέχρι 13,6/11,5 mmHg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ελέγχονται με το συνδυασμό 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς υψηλότερες δόσεις έως 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mmHg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε κατά μέσο όρο μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mmHg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως παρείχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά 15,8/10,0 mmHg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με τη μέθοδο 24ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι ελάχιστες προς μέγιστες δράσεις οι οποίες μετρήθηκαν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για το Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg και το Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, αντίστοιχως. Αυτές οι 24ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική μείωση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης ως μονοθεραπεία, η προσθήκη ιβεσαρτάνης έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά 11,1/7,2 mmHg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, με το μέγιστο αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Ifirmacombi, το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο Ifirmacombi που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, οι έγχρωμοι υπέρτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους έγχρωμους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση ≥ 110 mmHg), αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτης, διάρκειας 8 εβδομάδων. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 150 mg/12,5 mg είτε σε ιβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοποίηση (πριν εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 300 mg/25 mg ή ιβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, ενώ μόλις το 2% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Δώδεκα τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη στο 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση < 90 mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Στο σαράντα επτά τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση < 90 mmHg σε σύγκριση με το 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ($p = 0,0005$). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mm Hg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα και την ιβεσαρτάνη, αντίστοιχα ($p < 0,0001$).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό ήταν παρόμοια με το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή τη μονοθεραπεία ήταν υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκίρενης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα

της αλίσκικρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλίσκικρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που αποτελούνταν από 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονταν 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για τη δράση τους. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Ifirmacombi, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για την ιβεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη, αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του Ifirmacombi. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

Κατανομή

Η σύνδεση της ιβεσαρτάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος είναι ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση της υδροχλωροθειαζίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 68% και ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,83-1,14 l/kg.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση μετά την από του στόματος χορήγηση με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η συνολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις άπαξ ημερησίως, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και στη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και

C_{max} ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 65 ετών) από ότι στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος ή την ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην αμετάβλητη ιβεσαρτάνη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και από τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδα δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδα διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης μετά την από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα που να σχετίζονται με τη θεραπευτική χρήση στον άνθρωπο. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς σε μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης στον ορό και υπερπλάσια/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού

βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικούς αρουραίους σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,

- μειώσεις του καλίου του ορού λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλεισμός της επαγόμενης από την αγγιοτενσίνη-II αναστολής της απελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με τη χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις τερατογένεσης σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή σε ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκε το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο, ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγιοτενσίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγιοτενσίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξιγένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών επιδράσεων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις ≥ 90 mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για τις θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρέασε την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις τερατογένεσης σε αρουραίους ή κουνέλια.

Υδρογλωροθειαζίδη

Βρέθηκαν διαφορούμενες ενδείξεις για επιδράσεις γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μαννιτόλη
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης
Καρβοξυμεθυλωμένο άμυλο νατρίουχο
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Κικέλαιο υδρογονωμένο

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg και 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (OPA/Αλουμίνιο/PVC//Αλουμίνιο): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/673/017-024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης (ως ιρβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/673/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/003 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/004 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/006 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/007 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/008 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ–ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg δισκία
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης (ως ιρβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/673/009 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/010 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/011 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/012 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/014 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/015 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/016 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ–ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg δισκία
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης (ως ιρβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/673/017 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/018 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/019 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/020 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/022 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/023 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/11/673/024 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ–ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ifirmacombi 300 mg/25 mg δισκία
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ifirmacombi 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ifirmacombi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ifirmacombi
3. Πώς να πάρετε το Ifirmacombi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ifirmacombi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ifirmacombi και ποια είναι η χρήση του

Το Ifirmacombi είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιρβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιρβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II.

Η αγγειοτενσίνη-II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιρβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτενσίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώνουν και την αρτηριακή πίεση να μειώνεται.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Τα δύο δραστικά συστατικά του Ifirmacombi δρουν σε συνδυασμό για να ελαττώσουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

Το Ifirmacombi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μονοθεραπεία ιρβεσαρτάνης ή υδροχλωροθειαζίδης δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ifirmacombi

Μην πάρετε το Ifirmacombi:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγετε το Ifirmacombi στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)

- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός σας διαπιστώσει ότι έχετε **επιμένοντα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας**
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Ifirmacombi και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που πάσχετε από **προβλήματα στους νεφρούς** ή κάνετε **μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που πάσχετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που πάσχετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που πάσχετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που πάσχετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που πάσχετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και, στη συνέχεια, αύξηση της αρτηριακής πίεσης)
- εάν είχατε εμφανίσει καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Ifirmacombi
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Ifirmacombi, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη
 - αλισκιρένη

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλ. επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Ifirmacombi».

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Ifirmacombi δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, έμετο** ή μια **μη φυσιολογική αύξηση των χτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Ifirmacombi)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό

- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση** (χειρουργική) ή **να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **αλλαγές στην όρασή σας ή πόνο στο ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Ifirmacombi. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή ένδειξη ότι αναπτύσσετε γλαύκωμα, πίεση αυξημένη στο(α) μάτι(α) σας, και μπορούν να συμβούν εντός ωρών έως εβδομάδες από τη λήψη του Ifirmacombi. Εάν αυτό δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Μπορεί να είστε σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσετε κάτι τέτοιο, εάν έχετε εκδηλώσει στο παρελθόν αλλεργία στην πενικιλίνη ή σε σουλφοναμίδες. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Ifirmacombi και να ζητήσετε ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ifirmacombi δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Ifirmacombi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Ifirmacombi, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Ifirmacombi χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων και/ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλ. επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Ifirmacombi» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για τον διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες όπως η ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας).

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, παυσίπονα, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή ρητίνες χολεστυραμίνης και κολεστιπόλης για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

Το Ifirmacombi με τροφή, ποτό και οιοπνευματώδη

Το Ifirmacombi μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Ifirmacombi, εάν πιείτε οιοπνευματώδη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζάλης όταν στέκεστε όρθιος, ιδίως όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευτεί να σταματήσετε να παίρνετε το Ifirmacombi πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας συμβουλευτεί να πάρετε άλλο φάρμακο

αντί του Ifirmacombi. Το Ifirmacombi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Ifirmacombi δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ifirmacombi είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Ifirmacombi περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ifirmacombi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία του Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Η συνιστώμενη δόση του Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg θα συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να μεταβείτε από την προηγούμενη αγωγή στο Ifirmacombi.

Εάν αυτή η δόση δεν βοηθήσει στη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης όπως απαιτείται, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Δοσολογία του Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Η συνιστώμενη δόση του Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg θα συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να μεταβείτε από την προηγούμενη αγωγή στο Ifirmacombi.

Εάν αυτή η δόση δεν βοηθήσει στη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης όπως απαιτείται, ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Δοσολογία του Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Η συνιστώμενη δόση του Ifirmacombi 300 mg/25 mg είναι ένα δισκίο την ημέρα. Αυτή η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί. Συνήθως το Ifirmacombi 300 mg/25 mg θα συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να μεταβείτε από την προηγούμενη αγωγή στο Ifirmacombi.

Εάν αυτή η δόση δεν βοηθήσει στη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης όπως απαιτείται, ο γιατρός θα σας συνταγογραφήσει συμπληρωματική θεραπεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Ifirmacombi λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Ifirmacombi με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Ifirmacombi μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ifirmacombi από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Ifirmacombi

Το Ifirmacombi δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ifirmacombi

Αν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη δόση ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένο πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη και/ή στη γλώσσα σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Ifirmacombi και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν το Ifirmacombi ήταν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- ναυτία/έμετος
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης και της έγερσης από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- λιποθυμία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξασψη
- πρήξιμο
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής λειτουργίας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του συνδυασμού Ιρβεσαρτάνης και Υδροχλωροθειαζίδης

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Ifirmacombi. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητά τους δεν είναι γνωστή είναι:

- πονοκέφαλος
- κουδούνισμα στα αυτιά
- βήχας
- διαταραχή γεύσης
- δυσπενία
- πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες
- διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία
- αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και
- αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, πρήξιμο προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λαιμού
- όχι συχνές περιπτώσεις ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών) έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιρβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία

Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα αίματος απαραίτητα για την πήξη του αίματος) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία

Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή στο πάγκρεας που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και έμετο, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπή όραση, μείωση της όρασης ή πόνος στα μάτια σας λόγω υψηλής πίεσης (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας), έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος που είναι απαραίτητα για την πήξη του αίματος), μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκεφάλους, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρότητα, νεφροπάθεια, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένων πνευμονίας ή συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρελάτης του δέρματος που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιαστεί στο πρόσωπο, στο λαιμό και στο τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, πρήξιμο των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

Οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ifirmacombi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ifirmacombi

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης (ως ιβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης (ως ιβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ifirmacombi 300 mg/25 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης (ως ιβεσαρτάνη υδροχλωρική) και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
μαννιτόλη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο νατρίου, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, κικέλαιο υδρογονωμένο στον πυρήνα δισκίου και πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172) στην επικάλυψη δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Ifirmacombi περιέχει νάτριο».

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:
μαννιτόλη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο νατρίου, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, κικέλαιο υδρογονωμένο στον πυρήνα δισκίου και πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης στην επικάλυψη δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Ifirmacombi περιέχει νάτριο».

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:
μαννιτόλη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο νατρίου, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, κικέλαιο υδρογονωμένο στον πυρήνα δισκίου και πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172) στην επικάλυψη δισκίου. Ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Ifirmacombi περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Ifirmacombi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Ανοιχτά ροζ, αμφίκυρτα, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Λευκά, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Ανοιχτά ροζ, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία).

Διατίθενται κουτιά των 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 500

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
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

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.