

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičaste, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsule.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičaste, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili hidroklorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ifirmacombi se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidroklorotiazida).

Kada je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidroklorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, Ifirmacombi se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazida u sastavu lijeka, Ifirmacombi se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Ifirmacombi nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s blago ili umjereno oštećenom funkcijom jetre nije potrebna prilagodba doze lijeka Ifirmacombi (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Ifirmacombi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Ifirmacombi u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (hidroklorotiazid je derivat sulfonamida)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- Istodobna primjena Ifirmacombi s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija - Bolesnici s hipovolemijom:

Ifirmacombi je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekovima Ifirmacombi.

Stenoza renalne arterije - Renovaskularna hipertenzija:

Povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za Ifirmacombi, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega:

Kada Ifirmacombi uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu.

Nema iskustava s primjenom lijeka Ifirmacombi u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. Ifirmacombi ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenom funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre:

Tiazide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Ifirmacombi u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

Kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Primjena lijeka Ifirmacombi se, stoga, ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci:

Terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentni diabetes mellitus može postati izražen za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabetičima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima, međutim, pri dozi od 12,5 mg, koliko sadrži Ifirmacombi, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo. U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita:

Kao u svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znaci koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istodobna primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji peroralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka Ifirmacombi može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istodobno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i diabetes mellitus. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom Ifirmacombi (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući irbesartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu irbesartana/hidroklorotiazida i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Litij:

Ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Ifirmacombi (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test:

Hidroklorotiazid u sastavu lijeka može dovesti do pozitivnog analitičkog rezultata antidoping testa.

Općenito:

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sustav, bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5).

Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid terapije. Ako se procijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća:

Tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta:

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući efuziju žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznu miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta. Sa hidroklorotiazidom kao sulfonamidom zabilježeni su samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštrote vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene lijeka. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin (vidjeti dio 4.8).

Nemelanomski rak kože:

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka X i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi:

Antihipertenzivni učinak lijeka Ifirmacombi može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidroklorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore betaadrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij:

Tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka Ifirmacombi može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka Ifirmacombi ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija:

Učinak hidroklorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji štedi izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidroklorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sustava, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu:

Pri istodobnoj primjeni lijeka Ifirmacombi i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi:

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima) može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid:

Irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana:

Prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidroklorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istodobnoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Dodatne informacije o interakcijama hidroklorotiazida:

Pri istodobnom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. Ifirmacombi se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima inducirana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nesteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfipirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povisiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice vitamin D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istodobna primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tijekom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike neke druge klase;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida.

Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka, međutim, manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti drugu odgovarajuću terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti feto-placentalnu perfuziju i uzrokovati nuspojave u fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentarne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da Ifirmacombi sadrži hidroklorotiazid, ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Ifirmacombi tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u ljudskom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka Ifirmacombi tijekom dojenja. Ako se Ifirmacombi primjenjuje tijekom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost

Irbesartan nije utjecao na fertilitet tretiranih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, nije vjerojatno da će Ifirmacombi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidroklorotiazid u kombinaciji

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidroklorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u 29,5% bolesnika zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz uree u krvi (engl. BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prikupljene spontanijem prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).
- nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanijem prijavljivanjem

<i>Pretrage</i>	Često: porast koncentracije BUN-a (dušik iz ureje u krvi), kreatinina i kreatin kinaze
	Manje često: smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji</i>	Manje često: sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često: omaglica

	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nije poznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Nije poznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Nije poznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljevi
	Nije poznato:	dispepsija, poremećaj okusa
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nije poznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nije poznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nije poznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nije poznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često:	žutica
	Nije poznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka moguće nuspojave lijeka Ifirmacombi mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne komponente lijeka. Tablice 2 i 3 prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka Ifirmacombi.

Tablica 2: Nuspojave prijavljene samo za **irbesartan**

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Nepoznato:	anemija, trombocitopenija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često:	bol u prsima
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nepoznato:	anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nepoznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3: Nuspojave prijavljene pri primjeni samo **hidroklorotiazida**

<i>Pretrage</i>	Nije poznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nije poznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) ¹
<i>Srčani poremećaji</i>	Nije poznato:	srčane aritmije

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Nije poznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Nije poznato:	vertiglavica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka</i>	Nije poznato:	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija, efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Vrlo rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nije poznato:	respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Nije poznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Nije poznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nije poznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Nije poznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nije poznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Nije poznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Nije poznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nije poznato:	depresija, poremećaji spavanja

¹ Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nuspojave hidroklorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izražene prilikom titriranja doze hidroklorotiazida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Ifirmacombi. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjestke za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija. Također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja

su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II i diuretici, ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

Ifirmacombi je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II i hidroklorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata urinom te sniženjem koncentracije kalija u serumu. Pretpostavka je da istodobna primjena irbesartana te posljedična blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6-12 sati.

Kombinacija hidroklorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni tlak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidroklorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka (u usporedbi s placebo) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka (korigiranim za rezultate placebo skupine) za 13,6/11,5 mmHg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni tlak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg, tlak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog tlaka zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni tlak (13,3 odnosno 8,3 mmHg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jedanput na dan dovela je do srednjeg sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od 12,9/6,9 mmHg (korigirano za rezultate placebo skupine) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3-6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida

jedanput na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog tlaka u periodu od 24 sata, sa srednjim 24-satnim smanjenjem sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka (korigiranim za rezultate placebo skupine) od 15,8/10,0 mmHg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka, učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog tlaka nakon primjene lijeka Ifirmacombi u dozama od 150 mg/12,5 mg, odnosno 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68%, odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tijekom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog tlaka pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog tlaka u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se tlak ne može učinkovito kontrolirati samo s 25 mg hidroklorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno srednje smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka (korigirano za placebo) od 11,1/7,2 mmHg.

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na sniženje krvnog tlaka vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tijekom 1-2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6-8 tjedana. U dugoročnim ispitivanjima praćenja učinak kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena specifična ispitivanja s lijekom Ifirmacombi, ni s irbesartanom ni s hidroklorotiazidom nije primijećen povratak veće hipertenzije (*rebound*).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na Ifirmacombi s obzirom na spol i dob. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primjeni zajedno s malom dozom hidroklorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u crnaca približava se učinku u drugih rasa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički tlak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 tjedana, s paralelnom skupinom. Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg i u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sustavno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg, odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti udio bolesnika čiji je dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid postiglo je dijastolički tlak < 90 mmHg, u usporedbi sa 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja početna vrijednost krvnog tlaka bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju u pet tjedana iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidroklorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tijekom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope ni u jednoj skupini. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s

hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena hidroklorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidroklorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka Ifirmacombi apsolutna oralna bioraspoloživost je 60-80% za irbesartan, odnosno 50-80% za hidroklorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka Ifirmacombi. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5-2 sata, a hidroklorotiazid za 1-2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53-93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83-1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg, ali mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157-176, a bubrežni 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11–15 sati. Dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika u poluvijeku i nakupljanju irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika. Vrijednosti AUC i Cmax irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih ispitanika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidroklorotiazida u plazmi je u rasponu je od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ¹⁴C irbesartana 80-85% cirkulirajuće radiokativnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima zanemariv učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ¹⁴C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u urinu, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo izlučuje iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega:

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina < 20 ml/min zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre:

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidroklorotiazid:

Rezultati dobiveni u ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima koja su trajala do 6 mjeseci pokazali su da primjena kombinacije nije povećala nijednu od prijavljenih toksičnosti pojedinih

komponenti, niti je izazvala bilo kakvu novu toksičnost. Osim toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički učinci.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida

Učinci kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na plodnost nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni učinci na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidroklorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan:

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze irbesartana uzrokovale su smanjenje vrijednosti eritrocita. Pri vrlo visokim dozama, degenerativne promjene na bubrežima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) izazvane su u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom uz hipotenzivne učinke irbesartana koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim djelovanjem irbesartana od male kliničke važnosti.

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora. Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su bile značajno toksične za majke, uključujući smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Hidroklorotiazid:

Iz nekim eksperimentalnim modelima primijećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

manitol
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
natrijev škroboglikolat
talk
makrogol 6000
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

železov oksid, žuti (E172)
železov oksid, crveni (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/aluminij/PVC//aluminij): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ (EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/673/017-024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. ožujka 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/673/001 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/002 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/003 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/004 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/006 (84 filmom obložene tablete)
EU/1/11/673/007 (90 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/008 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/673/009 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/010 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/011 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/012 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/014 (84 filmom obložene tablete)
EU/1/11/673/015 (90 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/016 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/673/017 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/018 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/019 (30 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/020 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/022 (84 filmom obložene tablete)
EU/1/11/673/023 (90 filmom obloženih tableta)
EU/1/11/673/024 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ifirmacombi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ifirmacombi
3. Kako uzimati Ifirmacombi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ifirmacombi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ifirmacombi i za što se koristi

Ifirmacombi je kombinacija dvije djelatne tvari, irbesartana i hidroklorotiazida. Irbesartan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je sastojak koji stvara tijelo i koji se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Irbesartan sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova (nazvani tiazidski diuretici) koji povećavaju izlučivanje mokraće i tako snižavaju krvni tlak. Dvije djelatne tvari lijeka Ifirmacombi zajedno snažnije djeluju na sniženje krvnog tlaka nego kad se daju pojedinačno.

Ifirmacombi se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka kada liječenje samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom ne osigurava odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ifirmacombi

Nemojte uzimati Ifirmacombi

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični** na hidroklorotiazid ili lijekove kemijski srodne sulfonamidima
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (preporučuje se, također, izbjegavati Ifirmacombi i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- ako imate **teških problema s jetrom ili bubrezima**
- ako imate **poteškoća sa stvaranjem urina**
- ako Vaš liječnik utvrdi da imate poremećaj koji je povezan sa **stalno povišenom razinom kalcija ili niskom razinom kalija u krvi**
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Ifirmacombi ako se bilo što od sljedećeg odnosi na

Vas:

- ako **značajno povraćate ili imate jaki proljev**
- ako imate **problema s bubrezima** ili ste imali **transplantaciju bubrega**
- ako imate **srčanih problema**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako bolujete od **šećerne bolesti**
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.
- ako bolujete od **eritemskog lupusa** (poznat i kao lupus ili SLE)
- ako bolujete od **primarnog aldosteronizma** (stanje povezano s visokom proizvodnjom hormona aldosterona koji uzrokuje zadržavanje natrija u tijelu i, posljedično, povećanje krvnog tlaka)
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka Ifirmacombi.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka Ifirmacombi, odmah potražite liječničku pomoć.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Ifirmacombi, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati lijek Ifirmacombi bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte uzimati Ifirmacombi”.

Ako ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate o tome obavijestiti svog liječnika. Ifirmacombi se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći, a ne smije se uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu primjenjujete li ga u tom razdoblju (vidjeti dio o trudnoći).

Svog liječnika također trebate obavijestiti:

- ako ste na **dijeti s malim unosom soli**
- ako imate simptome kao što su **abnormalna žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, grčevi ili bol u mišićima, mučnina, povraćanje ili abnormalno brz srčani ritam** jer oni mogu upućivati na pretjerani učinak hidroklorotiazida (sastojak lijeka Ifirmacombi)
- ako iskusite povećanu **osjetljivost kože na sunce** s pojavom simptoma sunčanih opekline (kao što su crvenilo kože, svrbež, oticanje, plikovi), a pojavljuju se brže nego što je normalno
- ako **trebate ići na bilo kakvu operaciju ili trebate primiti anestetike**
- ako Vam se **mijenja vid ili osjećate bol u jednom ili oba oka** pri uzimanju lijeka Ifirmacombi. To mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili znak nastanka glaukoma, povišenog tlaka u oku (očima), a mogu nastupiti u roku od nekoliko sati do tjedana nakon uzimanja lijeka Ifirmacombi. Ako se ne liječi može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, kod Vas može postojati veći rizik od razvoja takvog stanja. Morate prekinuti liječenje lijekom Ifirmacombi i zatražiti liječničku pomoć.

Hidroklorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivne rezultate anti-doping testa.

Djeca i adolescenti

Ifirmacombi ne smiju uzimati djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina).

Drugi lijekovi i Ifirmacombi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Diuretici, kao što je hidroklorotiazid iz lijeka Ifirmacombi, mogu imati učinke na druge lijekove. Pripravci koji sadrže litij ne smiju se uzimati s lijekom Ifirmacombi bez pomnog liječničkog nadzora.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Ifirmacombi” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati provesti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjestke kalija
- nadomjestke soli koji sadrže kalij
- lijekove koji štede kalij ili druge diuretike (tablete za mokrenje)
- neke laksative
- lijekove za liječenje gihta
- terapijske nadomjestke vitamina D
- lijekove za kontrolu srčanog ritma
- lijekove za šećernu bolest (oralni pripravci as repaglinide ili inzulin)
- karbamazepin (liječak za liječenje epilepsije).

Također je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove za sniženje krvnog tlaka, steroide te lijekove za liječenje raka, lijekove protiv bolova, lijekove za liječenje artritisa ili kolestiramin i smole kolestipola za snižavanje razine kolesterola u krvi.

Ifirmacombi s hranom, pićem i alkoholom

Ifirmacombi se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako pijete alkohol za vrijeme liječenja ovim lijekom, zbog hidroklorotiazida u lijeku Ifirmacombi, možete imati pojačan osjećaj omaglice prilikom ustajanja, posebno kod ustajanja iz sjedećeg položaja.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Liječnik će Vam obično preporučiti da prestanete koristiti Ifirmacombi prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Ifirmacombi. Ifirmacombi se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite o tome svog liječnika. Ifirmacombi se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ifirmacombi ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebete se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Ifirmacombi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Ifirmacombi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje lijeka Ifirmacombi 150 mg/12,5

Preporučena doza lijeka Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg je jedna tableta na dan. Liječnik će Vam obično propisati Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na Ifirmacombi.

Ako Vam ova doza ne pomogne u snižavanju krvnog tlaka koliko je potrebno, liječnik Vam može propisati Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Doziranje lijeka Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Preporučena doza lijeka Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg je jedna tableta na dan.

Liječnik će Vam obično propisati Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na Ifirmacombi.

Ako Vam ova doza ne pomogne u snižavanju krvnog tlaka koliko je potrebno, liječnik Vam može propisati Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Doziranje lijeka Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Preporučena doza lijeka Ifirmacombi 300 mg/25 mg je jedna tableta na dan. Ovu dozu ne treba povećavati. Liječnik će Vam obično propisati Ifirmacombi 300 mg/25 mg ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na Ifirmacombi.

Ako Vam ova doza ne pomogne u snižavanju krvnog tlaka koliko je potrebno, liječnik će Vam propisati dodatnu terapiju.

Način primjene

Ifirmacombi namijenjen je za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s jednom čašom vode). Ifirmacombi se može uzimati s hranom ili bez. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate Ifirmacombi sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije.

Do maksimalnog učinka na sniženje krvnog tlaka trebalo bi doći 6-8 tjedana nakon početka liječenja.

Ako uzmete više lijeka Ifirmacombi nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Djeca ne smiju uzimati Ifirmacombi

Ifirmacombi ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ifirmacombi

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usana i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan.

Ako primijetite neki od tih simptoma ili ako osjetite nedostatak zraka, prestanite uzimati Ifirmacombi i odmah se javite svom liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Ifirmacombi bile su:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- mučnina/povraćanje
- poremećaji mokrenja
- umor
- omaglica (uključujući onu koja se javlja nakon dizanja iz ležećeg ili sjedećeg položaja)
- krvnim pretragama dokazane povišene vrijednosti enzima koji određuje funkciju srca i mišića (kreatin kinaza) ili povišene razine tvari u krvi koje su pokazatelj funkcije bubrega (dušik iz ureje u krvi, kreatinin).

Ako Vam bilo koja od ovih nuspojava uzrokuje probleme, obratite se svom liječniku.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- proljev
- nizak krvni tlak
- nesvjestica
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo praćeno osjećajem vrućine
- oticanje
- problemi sa seksualnom funkcijom
- krvne pretrage mogu pokazati smanjene vrijednosti kalija i natrija u krvi.

Ako Vam bilo koja od ovih nuspojava uzrokuje probleme, obratite se svom liječniku.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na tržište

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Ifirmacombi na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su:

- glavobolja
- zvonjenje u ušima
- kašalj
- poremećaj okusa
- probavne tegobe
- bol u zglobovima i mišićima
- abnormalna funkcija jetre i oštećena funkcija bubrega
- povišena razina kalija u krvi i
- alergijske reakcije kao što su osip, urtikarija, oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla
- prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Kao i kod bilo koje kombinacije dviju djelatnih tvari, ne mogu se isključiti nuspojave povezane s jednom od djelatnih tvari.

Nuspojave povezane sa samim irbesartanom

Uz gore navedene nuspojave zabilježene su i bol u prsnom košu, teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjenje broja krvnih pločica (krvna stanica nužna za zgrušavanje krvi) i niske razine šećera u krvi.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Nuspojave povezane sa samim hidroklorotiazidom

Rak kože i usana (nemelanomski rak kože); gubitak apetita, iritacija želuca, grčevi u želucu, konstipacija, žutica (žučkasta boja kože i/ili bjeloočnica), upala gušterače koju karakterizira jaka bol u gornjem dijelu trbuha, često s mučninom i povraćanjem, poremećaji spavanja, depresija, zamagljeni vid, oslabljen vid ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta); smanjenje broja bijelih krvnih stanica što može rezultirati čestim infekcijama i vrućicom, smanjenje broja trombocita (krvne stanice neophodne za zgrušavanje krvi), smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) praćeno umorom, glavoboljom, nedostatkom zraka prilikom vježbanja, omaglicom i blijedim izgledom, bolest bubrega, problemi s plućima uključujući upalu pluća i nakupljanje tekućine u plućima, povećana osjetljivost kože na sunce, upala krvnih žila, kožna bolest koju karakterizira ljuštenje kože po cijelom tijelu, kožni eritemski lupus koji se očituje kao osip koji se javlja na licu, vratu i vlasištu, alergijske reakcije, slabost i spazam mišića, promjene brzine otkucaja srca, pad krvnog tlaka nakon promjene položaja tijela, oticanje žlijezda slinovnica, visoka vrijednost šećera u krvi, šećer u mokraći, povećanje nekih vrsta masnoća u krvi, visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi što može dovesti do gihta.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

Akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Poznato je da se nuspojave povezane s uzimanjem hidroklorotiazida mogu povećati kad se poveća doza hidroklorotiazida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ifirmacombi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ifirmacombi sadrži

- Djelatne tvari su irbesartan i hidroklorotiazid.
Jedna Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Jedna Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Jedna Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana (u obliku irbesartanklorida) i 25 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
manitol, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat, talk, makrogol 6000, hidrogenirano ricinusovo ulje u jezgri tablete i poli(vinilni

alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172) u film ovojnici tablete. Vidjeti dio 2. „Ifirmacombi sadrži natrij“.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

manitol, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat, talk, makrogol 6000, hidrogenirano ricinusovo ulje u jezgri tablete i poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk u film ovojnici tablete. Vidjeti dio 2. „Ifirmacombi sadrži natrij“.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

manitol, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat, talk, makrogol 6000, hidrogenirano ricinusovo ulje u jezgri tablete i poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172) u film ovojnici tablete. Vidjeti dio 2. „Ifirmacombi sadrži natrij“.

Kako Ifirmacombi izgleda i sadržaj pakiranja

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Blijedo ružičaste, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete (tablete).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsule (tablete).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Blijedo ružičaste, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsule (tablete).

Dostupne su kutije s 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta u blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

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

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>.