

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmtabletta
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmtabletta
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmtabletta

150 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmtabletta

300 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmtabletta

300 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmtabletta

Pasztell-rózsaszín színű, domború felületű, ovális alakú filmtabletta.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmtabletta

Fehér színű, domború felületű, kapszula formájú filmtabletta.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmtabletta

Pasztell-rózsaszín színű, domború felületű, kapszula formájú filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Ifirmacombi naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- az Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;

- az Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy Ifirmacombi 150 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- az Ifirmacombi 300 mg /25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása Ifirmacombi 300 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén az Ifirmacombi kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hidroklorotiazid összetevője miatt az Ifirmacombi nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegnél, akinek a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Az Ifirmacombi nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél az Ifirmacombi adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idősek

Az Ifirmacombi adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

Az Ifirmacombi nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid egy szulfonamidszármazék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia.
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis.
- Az Ifirmacombi egyidejű alkalmazása aliszikiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek:

Az Ifirmacombi alkalmazása ritkán járt együtt szimptomás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptomás hipotenzió

előfordulása olyan betegeknél várható, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. Az Ifirmacombi-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia:

A súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt Ifirmacombi-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció:

Ha az Ifirmacombi-t csökkent vesefunkciójú betegeknél adagolják, javasolt a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése.

Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Ifirmacombi-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. Az Ifirmacombi nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-je ≥ 30 ml/perc, nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisu kombináció óvatosan alkalmazandó.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádja:

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyelete mellett, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás:

A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek Ifirmacombi-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia:

Mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél.

Primer aldosteronizmus:

Primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért az Ifirmacombi alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások:

A tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbeizartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inszulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban az Ifirmacombi-ban lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara:

Mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérumban elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraemiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolitháztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotenzió, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbeizartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben az Ifirmacombi irbeizartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén.

A szérumban káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén.

Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni Ifirmacombi-val (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbeizartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérumban kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is.

Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést félbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Lítium:

A lítium és az Ifirmacombi kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat:

Ezen gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok:

Olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotenzió, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegekben, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt.

Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség:

Angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni.

Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti

alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma:

Szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek idioszinkráziás reakciót válthatnak ki, amely látótérkieséssel járó choroidealis folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát eredményezhet. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeltlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanácsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percekben vagy órákon belül alakul ki. A jelentkezőkor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, az Ifirmacombi adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Nátrium:

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek:

Más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdása fokozhatja az Ifirmacombi antihipertenzív hatását. Irbezartánt és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dóziséig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók:

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős

blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotenzió, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Lítium:

Lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal az Ifirmacombi fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét. Ezért a lítium és Ifirmacombi együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek:

A hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják:

A szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha az Ifirmacombi-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők:

Angiotenzin-II receptor antagonisták és nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már korábban is csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után, valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid:

Az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal:

Klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal:

Együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. Az Ifirmacombi-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta arritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressiv hatásukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem

zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hipotenzió kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel az Ifirmacombi hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k):

Mivel az Ifirmacombi szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Ifirmacombi alkalmazása nem javallt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. Az Ifirmacombi alkalmazása nem javallt a

szoptatás alatt. Ha a Ifirmacombi készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az Ifirmacombi befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg – 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebo-kontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeleti panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén-(BUN) (2,3%), kreatin-kináz- (1,7%) és kreatininszint (1,1%) emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1.sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebo-kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\,000$)
- nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések

<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatin-kináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotonia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger/hányás
	Nem gyakori:	hasmenés

	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Gyakori: Nem ismert:	vizelési panaszok vesefunkciók romlása, beleértve a veseelégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegekénél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	végtagok dagadása arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek az Ifirmacombi-nak is. Az alábbi 2. és 3 sz. táblázat az Ifirmacombi egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2. sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hypoglykaemia

3. sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	Nem melanóma típusú bőrrák (Basalsejtes rák és Laphámsejtes rák) ¹
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia

<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia, choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka: Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigygyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok

¹Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózist növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Ifirmacombi túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételelő eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotenzió fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túlادagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolit deplécióval (hypokalaemia, hypochloroemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarritmiás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló aritmiákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin-II -antagonisták, kombinációk, ATC kód: C09DA04

Hatásmechanizmus

Az Ifirmacombi egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT₁ altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT₁ receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT₁) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinin inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciójának mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalom. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek a vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre, ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegekben 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján az Ifirmacombi 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg és 76% Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszú távú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár az Ifirmacombi esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

Az Ifirmacombi-ra adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos, párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték az irbezartán és a hidroklorotiazid kombináció hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomás betegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltittrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyvenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhátsként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevásárláskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból

sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6% illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollós vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC):

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. Az Ifirmacombi orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az Ifirmacombi biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtseleleihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyeltek meg hipertóniás nőbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nőbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC- és C_{max}-értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

¹⁴C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ¹⁴C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció lehetséges toxicitását orális adagolás után patkányokban és makákókban 6 hónapon át vizsgálták. A humán terápiás alkalmazás szempontjából jelentős toxikológiai hatásokat nem figyeltek meg. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció 10/10 és 90/90 mg/ttkg napi adagjaival kezelt patkányokban és makákókban talált és alább felsorolt elváltozások a két gyógyszert önállóan adagolva is jelentkeztek, és/vagy a vérnyomáscsökkenés következményei voltak (jelentős toxikológiai kölcsönhatást nem figyeltek meg):

- a vese elváltozásai, amelyeket a szérumban karbamid- és kreatininszintjének enyhe emelkedése, valamint a juxtaglomerularis apparatus hyperplasiája/hypertrophiája jellemez, és amelyek az irbezartán és a renin-angiotenzin-rendszer közvetlen kölcsönhatásának következményei;
- a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) enyhe csökkenése;
- a gyomornyálkahártya elszíneződését, fekélyeket és a gyomornyálkahártya fokális nekrozisát figyeltek meg néhány patkányban 90 mg/ttkg/nap irbezartán, 90 mg/ttkg/nap hidroklorotiazid és 10/10 mg/ttkg/nap irbezartán/hidroklorotiazid adagolásával végzett 6 hónapos toxicitási vizsgálatban. Ilyen léziókat makákókon nem figyeltek meg.
- a szérumban káliumszint a hidroklorotiazid hatására csökkent, mely részben megelőzhető volt, ha a hidroklorotiazidot irbezartánnal kombinációban adták.

A fent említett hatások többsége feltehetően az irbezartán farmakológiai hatásából következik (a renin felszabadulás angiotenzin-II-indukált gátlásának blokkolása, a renint termelő sejtek ingerlésével), és az angiotenzin konvertáló enzimgátlók esetén is előfordulnak. Ezeknek a megfigyeléseknek feltételezhetően nincs jelentősége az irbezartán/hidroklorotiazid terápiás adagjainak humán alkalmazásakor.

Nem észleltek teratogén hatást patkányokban, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus adagokban alkalmazták. Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció fertilitásra gyakorolt hatását állatokban nem vizsgálták, mert nincs bizonyíték arra, hogy akár az irbezartán, akár a hidroklorotiazid önállóan alkalmazva káros hatással lenne az állatok vagy az ember nemzőképességére. Azonban másik angiotenzin-II-antagonista önálló alkalmazása állatkísérletekben befolyásolta a fertilitás paramétereit. Ugyanezt figyeltek meg, ha ennek az angiotenzin-II-antagonistának alacsonyabb adagjait alkalmazták hidroklorotiaziddal kombinációban.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Irbezartán

Klinikailag jelentős adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt rendellenes toxikus hatását nem lehetett kimutatni. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy adagjai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (vörösvértestek, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban (≥ 500 mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait okozta (intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúziónak tulajdonítanak.

Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban > 90 mg/ttkg/nap makákókban > 10 mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják. Az irbezartán embereken alkalmazott terápiás adagjainak a vese juxtaglomerularis sejtjeinek hyperplasiája/hypertrophiája szempontjából nincs jelentősége.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőtény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulakban, az anyákra jelentősen toxikus, beleértve halálos adagok hatására abortuszt vagy a magzat korai felszívódását észlelték. Teratogén hatást sem patkányban sem nyúlban nem figyeltek meg.

Hidroklorotiazid

Néhány kísérleti modellen ellentmondó eredményeket találtak a genotoxikus ill. rákkeltő hatás tekintetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mannit
Hidroxipropil-cellulóz
Alacsony szubsztituált hidroxipropil-cellulóz
Kukoricakeményítő-nátrium-glikolát
Talkum
Makrogol 6000
Hidrogénezett ricinusolaj

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg és 300 mg/25 mg filmtabletta

Filmbevonat:

Makrogol
Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmtabletta

Filmbevonat:

Makrogol
Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buboréksomagolás (OPA/Alumínium/PVC//Alumínium): 14, 28, 30, 56, 56×1, 84, 90, 98 filmtabletta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmtabletta
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg filmtabletta
EU/1/11/673/009-016

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmdoboz
irbeztán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbeztán (irbeztán-hidroklorid formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
56 filmdoboz
56×1 filmdoboz
84 filmdoboz
90 filmdoboz
98 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmdoboz
irbezzartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezzartán (irbezzartán-hidroklorid formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
56 filmdoboz
56×1 filmdoboz
84 filmdoboz
90 filmdoboz
98 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
56×1 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmdoboz
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmdoboz
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmdoboz
irbeztartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ifirmacombi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ifirmacombi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ifirmacombi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ifirmacombi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ifirmacombi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ifirmacombi két hatóanyag, az irbeztartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbeztartán az angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II, egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbeztartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

Az Ifirmacombi két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

Az **Ifirmacombi-t** abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbeztartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók az Ifirmacombi szedése előtt

Ne szedje az Ifirmacombi-t

- ha **allergiás** az irbeztartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túlvan a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Ifirmacombi-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha súlyos **máj-** vagy **veseproblémái vannak**
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, hogy az **Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és aliszikiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ifirmacombi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:**

- **fokozott hányás vagy hasmenés** esetén
- **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
- **szívproblémák** esetén
- **májproblémák** esetén
- **cukorbetegség** esetén
- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- **bőrfarkas esetén**, (lupusz eritematózus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
- olyan állapot esetén, mely az aldoszteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldoszteronizmus**)
- ha volt már bőrrákja, vagy ha a kezelés során váratlan bőrelváltozást tapasztal. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az Ifirmacombi szedése alatt.
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha az Ifirmacombi bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Ifirmacombi-t” pontban szereplő információkat.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Ifirmacombi alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrenden van**
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás**, vagy **rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (az Ifirmacombi-ban található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan érzékeny a napfényre, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll
- ha az Ifirmacombi szedése közben **egy vagy mindkét szemén megváltozik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érhártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális folyadék) utalhatnak, vagy annak lehet a jele, hogy Önnél zöld hályog, megnövekedett nyomás alakul ki a szeme(i)ben, és az Ifirmacombi bevitelét követően órákon - heteken belül jelentkezhetnek. Kezeletlen esetben ez végleges látásromláshoz vezethet. Ha előzőleg volt már penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor Önnél nagyobb a kockázat ennek kialakulására. Az Ifirmacombi-kezelést abba kell hagynia, és orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

Gyermekek és serdülők

Az Ifirmacombi nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Ifirmacombi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint az Ifirmacombi-ban lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad az Ifirmacombi-val együtt szedni orvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Ifirmacombi-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérvizsgálatok elvégzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglidin vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, és daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszintjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

Az Ifirmacombi egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Az Ifirmacombi táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely az Ifirmacombi-ban lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Ifirmacombi szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Ifirmacombi helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Ifirmacombi alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Ifirmacombi alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ifirmacombi a járművezetési és a gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel, beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Ifirmacombi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Ifirmacombi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg adagolása

Az Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg ajánlott napi adagja egy tablettá. Az Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg-ot kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Ifirmacombi-ra. Ha ez a dózis nem segít kellőképpen lecsökkenteni a vérnyomását, kezelőorvosa felírhatja Önnek az Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg-ot.

Az Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg adagolása

Az Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg ajánlott napi adagja egy tablettá.

Az Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg-ot kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Ifirmacombi-ra.

Ha ez a dózis nem segít kellőképpen lecsökkenteni a vérnyomását, kezelőorvosa felírhatja Önnek az Ifirmacombi 300 mg/25 mg-ot.

Az Ifirmacombi 300 mg/25 mg adagolása

Az Ifirmacombi 300 mg/25 mg ajánlott napi adagja egy tablettá. Ez a dózis már nem emelhető tovább.

Az Ifirmacombi 300 mg/25 mg-ot kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át az Ifirmacombi-ra.

Ha ez a gyógyszer nem segít kellőképpen lecsökkenteni a vérnyomását, kezelőorvosa más kezelést fog felírni Önnek.

Az alkalmazás módja

Az Ifirmacombi-t **szájon át** kell **alkalmazni**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. Az Ifirmacombi bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Igyekezzen a napi adagját minden nap körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje az Ifirmacombi-t, ameddig kezelőorvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több Ifirmacombi-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek nem szedhetik az Ifirmacombi-t

Az Ifirmacombi nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Ifirmacombi-t

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon kétszeres adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbezartánt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje az Ifirmacombi-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságuk szerint a következő konvenció alapján kerültek besorolásra:

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

Az Ifirmacombi-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők voltak:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hányinger/hányás
- vizelési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatin-kináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki.

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki.

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Az irbezartán és a hidroklorotiazid kombináció forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az Ifirmacombi forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők:

- fejfájás,
- fülcsengés,
- köhögés,
- ízérzés zavara,
- emésztési zavarok,
- izom- és ízületi fájdalom,
- májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás,
- a vér káliumszint növekedése,
- allergiás reakciók mint például kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő.

- sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Bőr- és ajakrák (Nem melanóma típusú bőrrák); étvágytalanság; gyomorégés; gyomorgörcs; székrekedés; sárgaság(a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése); hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár, gyakran hányingerrel és hányással; alvászavarok; depresszió; látászavar, látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemgolyóbeli nyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális folyadék] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei), fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet; láz; vérlemezkesszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt); vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia), amelyet fáradtság jellemez; fejfájás; fulladás érzése testmozgás közben; szédülés és sápadtság; vesebetegség; tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőkből; a bőr fokozott nap iránti érzékenysége; érgyulladás; egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár; bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható; allergiás reakciók; gyengeség és izomgörcs; szívritmuszavar; vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően; nyálmirigyduzzanat; magas vércukorszint; cukor a vizeletben; egyes vérzsirok szintjének megemelkedése; magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

Akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ifirmacombi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ifirmacombi?

- A készítmény hatóanyagai az irbezartán és a hidroklorotiazid.
150 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmtablettánként.
300 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 12,5 mg hidroklorotiazid Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmtablettánként.
300 mg irbezartán (irbezartán-hidroklorid formájában) és 25 mg hidroklorotiazid Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:

mannit, hidroxipropil-cellulóz, alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz, kukoricakeményítő-nátrium-glikolát, talkum, makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj a tablettában és polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172) a filmbevonatban. Lásd 2 pont „Az Ifirmacombi nátriumot tartalmaz”.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

mannit, hidroxipropil-cellulóz, alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz, kukoricakeményítő-nátrium-glikolát, talkum, makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj a tablettában és polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol és talkum a filmbevonatban. Lásd 2 pont „Az Ifirmacombi nátriumot tartalmaz”.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

mannit, hidroxipropil-cellulóz, alacsonyán szubsztituált hidroxipropil-cellulóz, kukoricakeményítő-nátrium-glikolát, talkum, makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj a tablettában és polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172) a filmbevonatban. Lásd 2 pont „Az Ifirmacombi nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Ifirmacombi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Pasztell-rózsaszín színű, domború felületű, ovális alakú filmtabletta (tabletta).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Fehér színű, domború felületű, kapszula formájú filmtabletta (tabletta).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Pasztell-rózsaszín színű, domború felületű, kapszula formájú filmtabletta (tabletta).

14, 28, 30, 56, 56×1, 84, 90 és 98 filmtabletta kapható buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

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

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 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

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.