

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film rosa pallido, biconvesse.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film bianche, biconvesse, a forma di capsula.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film rosa pallido, biconvesse, a forma di capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ifirmacombi può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o irbesartan 150 mg, da soli;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan 300 mg o dall'Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg;
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario, Ifirmacombi può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Per la presenza di idroclorotiazide, Ifirmacombi non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con insufficienza renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Insufficienza epatica

Ifirmacombi non è indicato nei soggetti con un'insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Ifirmacombi nei pazienti con lieve o moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione anziana

Nelle persone anziane non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Ifirmacombi.

Popolazione pediatrica

L'uso di Ifirmacombi non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- L'uso concomitante di Ifirmacombi con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $\text{GFR} < 60$ ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici

In pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipertensione Ifirmacombi è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di un'intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Ifirmacombi.

Stenosi dell'arteria renale – Ipertensione renovascolare

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi biliare dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Ifirmacombi, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale

Quando Ifirmacombi viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Ifirmacombi a pazienti con trapianto renale recente. Ifirmacombi non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con insufficienza renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai diuretici tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina \geq 30 ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Insufficienza epatica

Una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidi vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Ifirmacombi nei pazienti con insufficienza epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Ifirmacombi non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini

L'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto. Irbesartan può indurre ipoglicemia, in particolare nei pazienti diabetici. Nei pazienti trattati con insulina o antidiabetici deve essere considerato un appropriato monitoraggio della glicemia; quando indicato, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina o antidiabetici (vedere paragrafo 4.5).

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei diuretici tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in Ifirmacombi, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati. In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia, e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idroelettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, una terapia concomitante con irbesartan può ridurre un'ipopotassiemia diuretico-indotta. Il rischio di ipopotassiemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti che hanno una diuresi abbondante, nei pazienti che ricevono un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza di irbesartan in Ifirmacombi può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di insufficienza renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Ifirmacombi (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e di solito non richiede alcun trattamento. I tiazidici possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rilevare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea. È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesiemia.

Angioedema intestinale:

È stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, compreso irbesartan (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Se viene diagnosticato un angioedema intestinale, irbesartan/idroclorotiazide deve essere interrotto e deve essere avviato un monitoraggio appropriato fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Litio

L'associazione di litio e Ifirmacombi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati positivi all'esame antidoping.

Avvertenze generali

In pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus. Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili. Con l'uso di diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus eritematoso sistemico. Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati riportati casi

di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione di fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento con diuretici, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o a quelli UVA artificiali.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Effusione coroidale, miopia acuta o glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide è una sulfonamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso con idroclorotiazide. I sintomi comprendono un'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane a partire dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è la sospensione della somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, l'Ifirmacombi deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri antipertensivi

L'effetto antipertensivo di Ifirmacombi può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan e idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima, può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali contenenti aliskiren o ACE-inibitori

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio

È stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Simili effetti sono stati finora riportati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con Ifirmacombi. Perciò, l'associazione di litio e Ifirmacombi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità dell'associazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

La deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (es. altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Di contro, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia

Quando Ifirmacombi è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Medicinali antinfiammatori non steroidei

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo. Come con gli ACE-inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di farmaci antinfiammatori non steroidei può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idrati e dopo l'inizio della terapia di associazione si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Repaglinide:

Irbesartan è un potenziale inibitore dell' OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C_{max} e l'AUC della repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima della repaglinide. In un altro studio non è stata riportata alcuna interazione farmacocinetica rilevante, quando i due farmaci sono stati somministrati

contemporaneamente. Pertanto, può essere necessario un aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, quale la repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan

Negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool: si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina): può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

Colestiramina e colestipolo: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Il farmaco deve essere assunto almeno un'ora prima o 4 ore dopo questi medicinali.

Corticosteroidi, ACTH: può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio.

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei: in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici.

Amine pressorie (es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

Medicinali antigottosi: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio: i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza.

Carbamazepina: l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere controllati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

Altre interazioni: i tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, biperidene), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantadina. I

tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA).

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Idroclorotiazide

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare.

In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, squilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gestazionale o nella preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, salvo che in rare eccezioni quando non possono essere utilizzati altri trattamenti.

Dato che Ifirmacombi contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Dovrebbe essere considerato il passaggio ad un appropriato trattamento alternativo prima di pianificare una gravidanza.

Allattamento

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Ifirmacombi durante l'allattamento, Ifirmacombi non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide è escretata in piccole quantità nel latte materno. I tiazidici ad alte dosi possono inibire la produzione del latte causando intensa diuresi. L'uso di Ifirmacombi durante l'allattamento non è raccomandato. Se Ifirmacombi è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

Fertilità

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Ifirmacombi influenzi la capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione irbesartan/idroclorotiazide

Il 29,5 % degli 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto vari dosaggi di irbesartan/idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg), durante gli studi controllati verso placebo, ha avuto reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: capogiro (5,6%), affaticamento (4,9%) nausea/vomito (1,8%) e minzione anormale (1,4%). Inoltre, durante gli studi clinici, sono stati comunemente osservati iperazotemia (BUN) (2,3%), aumento della creatininchinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%).

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse da segnalazioni spontanee ed osservate negli studi clinici controllati verso placebo.

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: -

- molto comune ($\geq 1/10$);
- comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$);
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- molto raro ($< 1/10.000$).
- Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee*

<i>Esami diagnostici</i>	Comune:	iperazotemia (BUN), aumento della creatinina e della creatinina chinasi
	Non comune:	diminuzione del potassio e di sodio sierici

<i>Patologie cardiache</i>	Non comune	Sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune: Non comune: Non nota:	capogiro capogiro ortostatico cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune: Non comune: Non nota:	nausea/vomito diarrea dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune: Non nota:	disturbi nella minzione alterazione della funzionalità renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune: Non nota:	gonfiore delle estremità artralgia, mialgia
<i>Disturbi nel metabolismo e nella nutrizione</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune:	vampate
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune:	affaticamento
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota:	reazioni d'ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune: Non nota:	ittero epatite, insufficienza epatica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune:	disfunzioni sessuali, alterazione della libido

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

In aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per l'associazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con i singoli componenti di Ifirmacombi. Le Tabelle 2 e 3 riportate sotto descrivono le reazioni avverse segnalate con i singoli componenti di Ifirmacombi.

Tabella 2: Reazioni avverse riportate con l'uso di **irbesartan** in monoterapia

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota:	anemia, trombocitopenia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	Non nota:	reazione anafilattica incluso shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota:	ipoglicemia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Raro:	angioedema intestinale

Tabella 3: Reazioni avverse riportate con l'uso di **idroclorotiazide** in monoterapia

<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
---------------------------	-----------	--

<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) ¹
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	visione offuscata transitoria, xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche,</i>	Molto raro: Non nota:	sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4) difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, insufficienza renale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite, necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota:	debolezza, spasmi muscolari
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	ipotensione posturale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota:	febbre
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non nota:	depressione, disturbi nel sonno

¹Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Gli eventi avversi dose dipendenti di idroclorotiazide (specialmente i disturbi dell'equilibrio elettrolitico) possono aumentare con la titolazione dell'idroclorotiazide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Ifirmacombi. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente

controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; può verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali anti-aritmici.

L'irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II
Codice ATC: C09DA04.

Meccanismo di azione

Ifirmacombi è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina. l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (sottotipo AT₁), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori AT₁, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chinasii), un enzima che genera angiotensina II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e diminuzione del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'inizio del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia, ha determinato un'ulteriore riduzione di 6,1 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) suggeriscono che i pazienti non controllati con l'associazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con l'associazione 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo superiore sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoria l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg e Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono stati coerenti con gli abbassamenti sicuri ed efficaci ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto un'ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo di 11,1/7,2 mmHg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificamente studiato con Ifirmacombi l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbidità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare.

L'efficacia di Ifirmacombi non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti neri ipertesi rispondono notevolmente meno ad irbesartan in monoterapia. Quando irbesartan viene somministrato insieme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di irbesartan/idroclorotiazide come terapia iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP \geq 110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, con controllo attivo, di 8 settimane e a bracci paralleli. Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2 a 1 a ricevere o irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg irbesartan 150 mg che veniva titolato sistematicamente (prima di trovare la risposta alla dose minima) e dopo una settimana di irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/25 mg o irbesartan 300 mg, rispettivamente.

Lo studio ha reclutato 58% pazienti di sesso maschile. L'età media dei pazienti era di 52,5 anni, il 13% era \geq 65 anni di età e solo il 2% era \geq 75 anni di età. Il dodici per cento (12%) dei pazienti era diabetico, il 34% era dislipidemico e la patologia cardiovascolare più frequente era l'angina pectoris stabile presente nel 3,5% dei soggetti studiati.

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP raggiungeva il controllo (SeDBP $<$ 90 mmHg) dopo 5 settimane di trattamento. Nel quarantasette

percento (47,2%) dei pazienti in terapia di associazione si raggiungeva una SeDBP < 90 mmHg rispetto al 33,2% dei pazienti del gruppo irbesartan ($p=0,0005$). La pressione media di base era approssimativamente di 172/113 mmHg in ciascun gruppo di trattamento e si verificava una riduzione dell'SeSBP/SeDBP a 5 settimane di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg rispettivamente per il gruppo irbesartan/idroclorotiazide e irbesartan in monoterapia ($p < 0,0001$).

La qualità e l'incidenza degli effetti avversi registrata per i pazienti trattati con la terapia di associazione era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati riportati casi di sincope in entrambi i gruppi trattati. Si sono verificati 0,6% e 0% di casi di ipotensione e 2,8% e 3,1% casi di capogiro come eventi avversi riportati nel gruppo di pazienti in terapia di associazione e in monoterapia, rispettivamente.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) adattato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR adattato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7- 10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Assorbimento

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di Ifirmacombi la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Ifirmacombi. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Distribuzione

Il legame proteico è approssimativamente pari al 96% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Linearità/ non linearità

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3,0-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di irbesartan leggermente superiori nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nelle persone anziane, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Eliminazione

L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C , il 20% circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Insufficienza epatica

In soggetti con cirrosi di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide

La potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- Modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatinemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- Lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- Cambiamento di colore dello stomaco, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;
- Diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra indicati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono ancora stati valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti avversi sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan

Ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre,

l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Fertilità e capacità riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti maschi e femmine anche a dosi orali di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/giorno), inclusa mortalità alla dose più alta. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato sopravvivenza, sviluppo, o riproduzione della prole. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano, nei feti di ratto effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide:

Evidenze non certe di genotossicità o carcinogenicità sono state osservate in alcuni modelli sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa, poco sostituita
Amido glicolato di sodio
Talco
Macrogol 6000
Olio di ricino, idrogenato

Ifirmacombi 150 mg/12,5 e 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Rivestimento:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Rivestimento:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/alluminio/PVC//alluminio): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 e 98 compresse rivestite con film, in una confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
EU/1/11/673/017-024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 04 marzo 2011
Data dell'ultimo rinnovo: 19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
irbesartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER PVC/PE/PVDC/Al}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse
irbesartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
irbesartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compressa rivestite con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER PVC/PE/PVDC/Al

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse
irbesartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
irbesartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER PVC/PE/PVDC/Al

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse
irbesartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ifirmacombi 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
irbesartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Ifirmacombi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ifirmacombi
3. Come prendere Ifirmacombi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ifirmacombi
6. Altre informazioni

1. Che cos'è Ifirmacombi e a cosa serve

Ifirmacombi è un'associazione di due principi attivi: irbesartan e idroclorotiazide. L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina - II. L'angiotensina - II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di questi ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. L'irbesartan previene il legame dell'angiotensina - II con i suoi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa. L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di Ifirmacombi agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori della pressione arteriosa che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci somministrati singolarmente.

Ifirmacombi è usato per trattare la pressione alta quando l'irbesartan o idroclorotiazide da soli non sono riusciti a controllare adeguatamente la pressione arteriosa.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ifirmacombi

Non prenda Ifirmacombi

- Se è **allergico** a irbesartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è **allergico** a idroclorotiazide o ad uno qualsiasi dei medicinali derivati dalla sulfonamide
- Se è in stato di gravidanza **da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere Ifirmacombi anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere paragrafo “Gravidanza”)
- Se ha gravi problemi **al fegato o ai reni**
- Se ha **difficoltà ad urinare**
- Se il medico accerta che ha un persistente **elevato livello di calcio o un basso livello di potassio** nel sangue

- Se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Ifirmacombi e se si trova in una delle seguenti condizioni:

- Se ha **vomito o diarrea eccessivi**
- Se soffre di **disturbi renali** o ha avuto un **trapianto renale**
- Se soffre di **disturbi del cuore**
- Se soffre di **disturbi del fegato**
- Se soffre di **diabete**
- se sviluppa **bassi livelli di zucchero nel sangue** (i sintomi possono includere sudorazione, debolezza, fame, vertigini, tremore, mal di testa, rossore o pallore, intorpidimento, battito cardiaco accelerato e martellante), in particolare se è in trattamento per il diabete
- Se soffre di **lupus eritematoso** (anche conosciuto come lupus o LES)
- Se soffre di **aldosteronismo primario** (una condizione correlata ad una elevata produzione dell'ormone aldosterone, che causa ritenzione di sodio e, in seguito, ad un aumento della pressione sanguigna)
- se avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di Ifirmacombi.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di Ifirmacombi compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete,
 - aliskiren.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Si rivolga al medico se si avvertono dolori addominali, nausea, vomito o diarrea dopo l'assunzione di Ifirmacombi. Il medico deciderà se proseguire il trattamento. Non interrompere l'assunzione di Ifirmacombi di propria iniziativa.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Ifirmacombi".

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Ifirmacombi non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere paragrafo "Gravidanza").

Inoltre, informi il medico:

- se segue una dieta a basso contenuto di sale
- se ha sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito, o un battito cardiaco eccessivamente veloce che possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in Ifirmacombi)
- se ha notato un aumento della sensibilità della pelle al sole con sintomi di scottatura solare (come arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea) che si verificano più velocemente del normale
- se deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico o deve prendere anestetici
- se si verifica un'alterazione della vista o dolore in uno o entrambi gli occhi mentre sta prendendo Ifirmacombi. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nell'occhio

(glaucoma) e possono verificarsi in un periodo che va da qualche ora a qualche settimana dopo l'assunzione di Ifirmacombi. Questi sintomi, se non trattati, possono portare a perdita permanente della vista. Se in precedenza ha avuto un'allergia alla penicillina o alla sulfonamide può essere a rischio maggiore di sviluppare questi sintomi. Deve interrompere il trattamento con Ifirmacombi e consultare il medico.

L'idroclorotiazide, contenuta in questo medicinale, può dare dei risultati positivi all'esame antidoping.

Bambini e adolescenti

Ifirmacombi non deve essere dato a bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età).

Altri medicinali e Ifirmacombi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in Ifirmacombi possono avere un effetto su altri medicinali. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme a Ifirmacombi, se non sotto stretto controllo medico.

Il medico può ritenere necessario modificare la dose e/o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda Ifirmacombi" e "Avvertenze e precauzioni").

Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:

- supplementi di potassio
- sostitutivi del sale che contengono potassio
- diuretici risparmiatori di potassio o altri diuretici
- alcuni lassativi
- farmaci per il trattamento della gotta
- supplementi di vitamina D
- medicinali per controllare il battito cardiaco
- medicinali per il diabete (farmaci per uso orale come repaglinide o insulina)
- carbamazepina (un medicinale per il trattamento dell'epilessia).

È anche importante informare il medico se lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore, per l'artrite o colestiramina e colestipolo per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

Ifirmacombi con cibo, bevande e alcol

Ifirmacombi può essere preso con o senza cibo.

A causa dell'idroclorotiazide contenuta in Ifirmacombi, se beve alcolici durante la terapia con questo medicinale, stando in piedi, può avere una sensazione di maggiore capogiro, soprattutto passando dalla posizione seduta a quella eretta.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di Ifirmacombi prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Ifirmacombi. Ifirmacombi non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Ifirmacombi non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Ifirmacombi influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare macchinari.

Ifirmacombi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Ifirmacombi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio di Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

La dose raccomandata di Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg è una compressa al giorno. Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg le sarà prescritto dal medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello di Ifirmacombi.

Se questa dose non la aiuta a ridurre la pressione sanguigna come richiesto, il medico le può prescrivere Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dosaggio di Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

La dose raccomandata di Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg è una compressa al giorno.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg le sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello di Ifirmacombi.

Se questa dose non la aiuta a ridurre la pressione sanguigna come richiesto, il medico le può prescrivere Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dosaggio di Ifirmacombi 300 mg/25 mg

La dose raccomandata di Ifirmacombi 300 mg/25 mg è una compressa al giorno. Questa dose non deve essere aumentata.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg le sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello di Ifirmacombi.

Se questa dose non la aiuta a ridurre la pressione sanguigna come richiesto, il medico le prescriverà un trattamento aggiuntivo.

Modo di somministrazione

Ifirmacombi è per uso orale. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Può prendere Ifirmacombi con o senza cibo. Deve cercare di prendere il medicinale alla stessa ora tutti i giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del medico.

Si deve raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento.

Se prende più Ifirmacombi di quanto deve

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse contatti immediatamente il medico.

I bambini non devono assumere Ifirmacombi

Ifirmacombi non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Ifirmacombi

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Nei pazienti in trattamento con Irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (rash, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua.

Se lei ha qualcuno dei suddetti sintomi o se ha difficoltà a respirare, smetta di prendere Ifirmacombi e contatti immediatamente il medico.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10

Non comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100

Molto raro: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10000

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici nei pazienti trattati con Ifirmacombi sono stati:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- nausea /vomito
- disturbi urinari
- affaticamento
- vertigini (anche quando si passa da una posizione seduta o supina alla posizione eretta)
- le analisi del sangue possono mostrare aumento dei livelli di un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca (creatinchinasi) o aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità renale (azotemia, creatinina)

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- diarrea
- ipotensione
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- vampate
- gonfiore
- disfunzione sessuale (problemi nell'attività sessuale)
- le analisi del sangue possono mostrare abbassamento dei livelli di potassio e sodio nel sangue.

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

Effetti indesiderati riportati dopo l'immissione in commercio di irbesartan e idroclorotiazide

Dalla commercializzazione di Ifirmacombi sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono:

- mal di testa
- tinniti
- tosse
- disturbi del gusto
- indigestione

- dolori articolare e muscolare
- alterazione della funzione del fegato e dei reni
- livelli elevati di potassio nel sangue
- reazioni allergiche come rash, orticaria, gonfiore localizzato del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola
- sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti indesiderati associati a ciascuno componente non possono essere esclusi.

Effetti indesiderati associati ad irbesartan da solo

Oltre agli effetti indesiderati sopra elencati, sono stati riportati anche dolore toracico, gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), diminuzione del numero di globuli rossi (anemia – i sintomi possono includere stanchezza, mal di testa, mancanza di respiro durante l'esercizio, vertigini e aspetto pallido) e diminuzione del numero delle piastrine (cellule del sangue essenziali per la coagulazione del sangue) e bassi livelli di zucchero nel sangue.

Raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000): angioedema intestinale: un rigonfiamento intestinale che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Effetti indesiderati associati ad idroclorotiazide da solo

Cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), perdita dell'appetito; irritazione dello stomaco; crampi allo stomaco, costipazione; ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi); infiammazione del pancreas caratterizzata da grave dolore nella parte alta dello stomaco, spesso con nausea e vomito; disturbi del sonno; depressione; visione offuscata; diminuzione della vista o dolore agli occhi dovuti a un'elevata pressione (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso); mancanza di globuli bianchi, che può dar luogo a frequenti infezioni, febbre; diminuzione del numero delle piastrine (componente essenziale per la coagulazione del sangue), abbassamento del numero dei globuli rossi (anemia) caratterizzato da stanchezza, cefalea, mancanza del respiro durante l'esercizio fisico, capogiro e aspetto pallido; disturbi renali; problemi polmonari inclusa polmonite o aumento di liquido nei polmoni; aumento della sensibilità della pelle al sole; infiammazione dei vasi sanguigni; un disturbo cutaneo caratterizzato da desquamazione della pelle su tutto il corpo; lupus eritematoso, identificato da un rash che può comparire sul viso, sul collo e sul cuoio capelluto; reazioni allergiche; debolezza e spasmo muscolare; battito cardiaco alterato; abbassamento della pressione sanguigna a seguito di un cambiamento della posizione del corpo; rigonfiamento delle ghiandole salivari; elevati livelli di zucchero nel sangue; zucchero nelle urine, aumento di alcuni tipi di grasso nel sangue, elevati livelli di acido urico nel sangue che può causare gotta.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 paziente su 10000)

Sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

È noto che gli effetti indesiderati associati all'idroclorotiazide possono aumentare con dosi più alte di idroclorotiazide.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ifirmacombi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Ifirmacombi dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ifirmacombi

- I principi attivi sono: irbesartan e idroclorotiazide.
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
Ogni compressa rivestita con film di Ifirmacombi 150 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:
Ogni compressa rivestita con film di Ifirmacombi 300 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ifirmacombi 300 mg/25 mg:
Ogni compressa rivestita con film di Ifirmacombi 300 mg di irbesartan (come irbesartan cloridrato) e 25 mg di idroclorotiazide.
- Gli eccipienti sono:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
mannitolo, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa poco sostituita, amido glicolato di sodio, talco, macrogol 6000, olio di ricino idrogenato nel nucleo della compressa e alcool polivinilico, macrogol, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) nel rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Ifirmacombi contiene sodio".

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:
mannitolo, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa poco sostituita, amido glicolato di sodio, talco, macrogol 6000, olio di ricino idrogenato nel nucleo della compressa e alcool polivinilico, macrogol, talco, titanio diossido (E171) nel rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Ifirmacombi contiene sodio".

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:
mannitolo, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa poco sostituita, amido glicolato di sodio, talco, macrogol 6000, olio di ricino idrogenato nel nucleo della compressa e alcool polivinilico, macrogol, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) nel rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Ifirmacombi contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Ifirmacombi e contenuto della confezione

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Comprese rivestite con film rosa pallido, biconvesse, ovali (comprese).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Comprese rivestite con film bianche, biconvesse, a forma di capsula (comprese).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Comprese rivestite con film rosa pallido, biconvesse, ovali (comprese).

Sono disponibili scatole in blister da 14, 28, 30, 56, 56 x1, 84, 90 e 98 compresse rivestite con film. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, S.A.
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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: +30 2100101613

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>