

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ifirmacombi 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausvos, abipus išgaubtos, ovalios formos plėvele dengtos tabletės.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos, abipus išgaubtos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausvos, abipus išgaubtos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Ifirmacombi galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama. Jei reikia, Ifirmacombi galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, Ifirmacombi vartoti ligoniams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu ligonių, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ligonių, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Ifirmacombi gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Ifirmacombi dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams

Tokiems pacientams Ifirmacombi dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Ifirmacombi nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniais (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys);
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius);
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.);
- Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija;
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė.
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²), Ifirmacombi negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas:

Retais atvejais hipertenzija sergantiems ligoniams Ifirmacombi gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima ligoniams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs

skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti Ifirmacombi, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozę ir renovaskulinę hipertenziją

Ligoniams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireiškimo pavojus. Nors gydant Ifirmacombi tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Inkstų funkcijos sutrikimas, inksto persodinimas

Ifirmacombi gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujyje serume.

Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo Ifirmacombi patirties nėra.

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), Ifirmacombi gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireišimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Ifirmacombi negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozę, obstrukcinę hipertrofinę kardiomiopatiją

Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenožė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti Ifirmacombi nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai

Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvarstyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet Ifirmacombi tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant Ifirmacombi, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujo serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti.

Hipokaliemijos pasireiškimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl Ifirmacombi sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač ligoniams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su Ifirmacombi reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeltos hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Žarnyno angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių blokatoriais (įskaitant irbesartaną) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozuojant žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti irbesartano vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Litis

Ličio kartu su Ifirmacombi skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai

Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis

Ligonų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius ligonius dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma.

Sulfamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidas, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsiradavo po kelių valandų ar savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusį alergiją sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti Ifirmacombi vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

Natris

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo Ifirmacombi kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais,

ties be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno, arba AKF inhibitoriai.

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis

Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant Ifirmacombi yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinas, ličio preparatų kartu su Ifirmacombi vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme

Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai

Jei Ifirmacombi vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas.

Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas

Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir

farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką

Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai:

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. Ifirmacombi reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems ligoniams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeliamą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinai). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeliamą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfipirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominių hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį.

Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, biperidenas), slopinami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeliamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų.

Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių blokatoriai (AIIRB)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRB vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių blokatorių (AIIRB) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRB yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRB vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRB sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRB, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRB, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimį (sukelti geltą, elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi Ifirmacombi tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj Ifirmacombi reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių blokatoriai (AIIRB)

Kadangi nėra informacijos apie Ifirmacombi vartojimą žindymo metu, Ifirmacombi yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. Ifirmacombi vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu Ifirmacombi vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į Ifirmacombi farmakodinamines savybes, nėra tikėtina, kad Ifirmacombi darytų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5 % pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6 % atvejų), nuovargis (4,9 %), pykinimas ar vėmimas (1,8 %) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4 %). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3 %), kreatinkinazės (1,7 %) bei kreatinino (1,1 %) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
- Labai reti $< 1/10\ 000$)
- Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažni	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino
	Nedažni	bei kreatinkinazės kiekis sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni	alpinimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni	svaigulys
	Nedažni	ortostatinis svaigulys
	Dažnis nežinomas	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	ūžesys (<i>tinnitus</i>)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas	kosulys

<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni Nedažni Dažnis nežinomas	pykinimas ar vėmimas viduriavimas dispepsija, sutrikęs skonio jutimas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni Dažnis nežinomas	sutrikęs šlapinimasis inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni Dažnis nežinomas	galūnių patinimas sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	hiperkalemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Nedažni Dažnis nežinomas	gelta hepatitas, kepenų funkcijos sutrikimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis: be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant Ifirmacombi gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras Ifirmacombi sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	hipoglikemija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Reti	žarnyno angioneurozinė edema

3 lentelė. Vartojant tik hidrochlorotiazidą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	galvos svaigimas (<i>vertigo</i>), parestezija, galvos sukimasis, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	intersticinis nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė silpnumas, raumenų spazmai
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	depresija, miego sutrikimas

¹ Nemelanominis odos vėžys: Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių Ifirmacombi, gydymą nėra. Pacientą reikia Atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintosios anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II receptorių blokatoriai, deriniai. ATC kodas - C09DA04.

Veikimo mechanizmas

Ifirmacombi yra angiotenzino II receptorių blokatoriaus irbesartano ir tiazidų grupės diuretikų hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) blokatorius. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hidrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hidrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hidrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Ligoniams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hidrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido,

sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 ligonių) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, jį sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Ligonių, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad ligoniams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % Ifirmacombi 150 mg / 12,5 mg dozės sukulto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % Ifirmacombi 150 mg / 12,5 mg ir 76 % Ifirmacombi 300 mg / 12,5 mg sukulto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hidrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliuoja, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. Atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hidrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaičių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su Ifirmacombi, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hidrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos Ifirmacombi poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių ligoniams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mm Hg) sergančių pacientų pradinio gydymo irbesartano ir hidrochlorotiazido deriniu veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaitių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mm Hg), dalį abeiose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mm Hg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinių preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abieiose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mm Hg. Po 5 gydymo savaitių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mm Hg ir 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinių preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus Ifirmacombi, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 – 80 %, hidrochlorotiazido 50 – 80 %. Maistas nekeičia biologinio Ifirmacombi prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido – po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 – 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 – 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra tiesinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 – 176 ml/min., inkstų – 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ¹⁴C irbesartano, 80 – 85 % kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). In vitro tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ¹⁴C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Ligonių, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Galimas išgerto sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato toksinis poveikis tirtas 6 mėnesių trukmės tyrimais su žiurkėmis ir makakomis. Toksinio poveikio, kuris būtų reikšmingas terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepastebėta. Pokyčiai, kurių atsirado žiurkėms ir makakoms, per parą vartojusioms 10/10 mg/kg arba 90/90 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio, ir kurie buvo pasireiškę gydant tik viena arba kita minėta veikliąja medžiaga arba dėl kraujospūdžio kritimo, yra:

- inkstų funkcijos pokyčiai (pavyzdžiui, menkas karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo serume bei jukstaglomerulinio aparato hiperplazija ar hipertrofija, atsiradusi dėl tiesioginio irbesartano poveikio renino ir angiotenzino sistemai;
- menkas eritrocitų parametru (eritrocitų kiekio, hemoglobino, hematokrito) sumažėjimas;
- 6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimų metu kai kurioms žiurkėms, vartojusioms 90 mg/kg kūno svorio irbesartano paros dozę, 90 mg/kg kūno svorio hidrochlorotiazido paros dozę arba 10/10 mg/kg kūno svorio irbesartano ir hidrochlorotiazido paros dozes, pakito skrandžio spalva, atsirado opų ir židininė skrandžio gleivinės nekrozė. Makakoms toks poveikis nepasireiškė;
- hidrochlorotiazido sukeltas kalio kiekio sumažėjimas kraujo serume, kurį iš dalies šalino kartu vartojamas irbesartanas.

Daugelis išvardytų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio (angiotenzino II sukeliama renino išsiskyrimo slopinimo blokados bei reniną gaminančių ląstelių stimuliavimo). Tokie pokyčiai būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Gauti rezultatai žmogui, vartojančiam gydymą irbesartano ir hidrochlorotiazido dozę, nereikšmingi.

Toksinį poveikį vaikingoms patelėms dariusios irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio dozės teratogeninio poveikio nesukėlė. Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas, kadangi atskirai vartojami irbesartanas ar hidrochlorotiazidas gyvūnų ir žmogaus vaisingumo netrikdo. Vis dėlto kitas angiotenzino II antagonistas darė įtaką gyvūnų vaisingumo parametrams. Toks pat poveikis pasireiškė ir mažesnę minėto kito angiotenzino II antagonistą dozę skiriant kartu su hidrochlorotiazidu.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartanas

Duomenų apie klinikai reikšmingų dozių nenormalų sisteminį ar toksinį poveikį organams taikiniams nėra. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenimis, didelės irbesartano dozės (≥ 250 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą makakoms) sumažino eritrocitų parametrus (eritrocitų skaičių, hemoglobino kiekį, hematokritą). Labai didelės irbesartano dozės (≥ 500 mg/kg kūno svorio per dieną) žiurkėms ir makakoms sukėlė degeneracinius inkstų pokyčius (intersticinį nefritą, kanalėlių išsiplėtimą, bazofilinių kanalėlių atsiradimą, šlapalo ir kreatinino kiekio kraujo plazmoje padidėjimą). Šie pokyčiai laikyti antriniais, t. y. atsirandančiais dėl hipotenzijos sumažėjus inkstų perfuzijai.

Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją (žiurkėms ≥ 90 mg/kg kūno svorio paros dozė, makakoms ≥ 10 mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, kad tai įvyksta dėl tiesioginio farmakologinio irbesartano poveikio. Atrodo, jog žmogui, vartojančiam gydymą dozę, duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją ar hipertrofiją nėra reikšmingi.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, laikini toksinio poveikio sukelti žiurkės vaisiaus pažeidimai (išsiplečia inkstų geldelės, atsiranda šlapimtakio vandenė ar poodinė edema) praeina po atsivedimo. Vaikingoms triušių patelėms sušėrus toksinį poveikį, net mirtiną, sukeliančias dozes, jos persileido arba įvyko ankstyva jų vaisiaus rezorbcija. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nepastebėta.

Hidrochlorotiazidas

Kai kurių genotoksinio ir karcinogeninio poveikio tyrimų rezultatai buvo įtartini.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis
Hidroksipropilceliuliozė
Hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Talkas
Makrogolis 6000
Hidrintas ricinų aliejus

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės ir 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

Dangalas

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudanasis geležies oksidas (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Dangalas

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 arba 98 plėvele dengtų tablečių OPA/aliuminio/PVC//aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/673/017-024

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. kovo mėn. 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. lapkričio mėn. 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato (PASP) pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/673/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/003 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/004 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/006 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/007 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/008 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/673/009 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/010 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/011 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/012 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/014 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/015 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/016 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/673/017 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/018 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/019 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/020 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/022 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/11/673/023 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/11/673/024 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ifirmacombi 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ifirmacombi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ifirmacombi
3. Kaip vartoti Ifirmacombi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ifirmacombi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ifirmacombi ir nuo ko jis vartojamas

Ifirmacombi yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių blokatoriais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios Ifirmacombi medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

Ifirmacombi gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ifirmastą

Ifirmacombi vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašioms vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Ifirmacombi vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekiskraujyje**;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti Ifirmacombi** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu Jums praeityje buvo diagnozuotas odos vėžys arba gydymo laikotarpiu ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Ifirmacombi saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praeityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Ifirmacombi Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
 - aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Pasitarkite su gydytoju, jei pavartojus Ifirmasta jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręs Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti Ifirmasta pats.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Ifirmacombi vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Ifirmacombi vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas ar per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio Ifirmacombi sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums Ifirmacombi vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**; šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir skleros) arba besivystančios glaukomos (padidėjusio akispūdžio) požymiais, ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaičių nuo Ifirmacombi vartojimo pradžios. Negydant ši būklė gali baigtis negrįžtamu regėjimo praradimu. Jeigu Jums anksčiau yra buvusi alergija

penicilinui ar sulfonamidui, Jums yra didesnė šio sutrikimo rizika. Jūs turite nutraukti Ifirmacombi vartojimą ir ieškoti medicininės pagalbos.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

Ifirmacombi draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Ifirmacombi

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir Ifirmacombi sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su Ifirmacombi negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

- Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Ifirmacombi vartoti negalima“ ir „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių preparatų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimamino bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Ifirmacombi vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Ifirmacombi galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydymiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl Ifirmacombi sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti Ifirmacombi prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistinį preparatą vietoje Ifirmacombi. Ifirmacombi yra nerekomenduojamas nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Ifirmacombi nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ifirmacombi neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Ifirmacombi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ifirmacombi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Rekomenduojama Ifirmacombi paros dozė yra 150 mg/12,5 mg 1 tabletė. Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Ifirmacombi. Jei ši dozė reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio, gydytojas gali Jums paskirti Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dozavimas Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Rekomenduojama Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg paros dozė yra 1 tabletė. Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Ifirmacombi. Jei ši dozė reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio, gydytojas gali Jums paskirti Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dozavimas Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Rekomenduojama Ifirmacombi 300 mg/25 mg paros dozė yra 1 tabletė. Ši dozė neturėtų būti didinama. Ifirmacombi 300 mg/25 mg gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis Ifirmacombi. Jei ši dozė reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio, gydytojas paskirs Jums papildomą gydymą.

Vartojimo būdas

Ifirmacombi yra geriamasis vaistas. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Ifirmacombi galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte Ifirmacombi vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Pavartojus per didelę Ifirmacombi dozę

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams Ifirmacombi vartoti negalima

Ifirmacombi negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Ifirmacombi

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, Ifirmacombi vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų

Nedažnas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų

Labai retas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems Ifirmacombi, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai. Reiškiniai:

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio ferment (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnėję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio patekimo į rinką

Po to, kai Ifirmacombi pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas:

- galvos skausmas,
- spengimas ausyse,
- kosulys,
- sutrikęs skonio pojūtis,
- nevirškinimas,
- sąnarių ir raumenų skausmas,
- sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos,
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje,
- alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų, patinimas;
- taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutinio poveikio reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), ir trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000): žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Šalutinio poveikio reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Odos ir lūpų vėžys (nemelanominis odos vėžys) apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir skleros): baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

Ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ifirmacombi

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam po „Tinka iki“ ir „EXP“ tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ifirmacombi sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.
Kiekvienoje Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletėje yra 150 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Kiekvienoje Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletėje yra 300 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Kiekvienoje Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletėje yra 300 mg irbesartano (irbesartano hidrochlorido pavidalu) ir 25 mg hidrochlorotiazido.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:

Tabletės branduolys: manitolis; hidroksipropilceliuliozė; hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista; karboksietilkrakmolo natrio druska; talkas; makrogolis 6000; hidrintas ricinų aliejus. Dangalas: polivinilo alkoholis; titano dioksidas (E171); makrogolis; talkas; geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudanasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių „Ifirmacombi sudėtyje yra natrio“.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

Tabletės branduolys: manitolis; hidroksipropilceliuliozė; hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista; karboksietilkrakmolo natrio druska; talkas; makrogolis 6000; hidrintas ricinų aliejus. Dangalas: polivinilo alkoholis; titano dioksidas (E171); makrogolis ir talkas. Žr. 2 skyrių „Ifirmacombi sudėtyje yra natrio“.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

Tabletės branduolys: manitolis; hidroksipropilceliuliozė; hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista; karboksietilkrakmolo natrio druska; talkas; makrogolis 6000; hidrintas ricinų aliejus. Dangalas: polivinilo alkoholis; titano dioksidas (E171); makrogolis; talkas; geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudanasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių „Ifirmacombi sudėtyje yra natrio“.

Ifirmacombi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Šviesiai rausvos, abipus išgaubtos, ovalios formos plėvele dengtos tabletės (tabletės).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Baltos, abipus išgaubtos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės (tabletės).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Šviesiai rausvos, abipus išgaubtos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės (tabletės).

Dėžutėje yra 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 arba 98 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 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

KLPA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

