

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 150 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

### Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 300 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

### Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 300 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de rosa claro, biconvexos, ovais.

### Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película brancos, biconvexos, em forma de cápsula.

### Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de rosa claro, biconvexos, em forma de cápsula.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Esta combinação de dose fixa está indicada em doentes adultos em que a pressão arterial não é adequadamente controlada pelo irbesartan ou pela hidroclorotiazida em monoterapia (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Ifirmacombi pode ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Pode ser recomendado o ajuste da dose com os componentes individuais (i.e. irbesartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado a alteração directa de monoterapia para as combinações fixas, pode ser considerada:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes em que a pressão arterial não é adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou 150 mg de irbesartan em monoterapia;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com 300 mg de irbesartan ou com Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg;
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes insuficientemente controlados com Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida administradas uma vez ao dia. Quando necessário, Ifirmacombi pode ser administrado com outro medicamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Populações especiais

##### Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o Ifirmacombi não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Nesta população, os diuréticos de ansa são preferíveis às tiazidas. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração renal da creatinina seja  $\geq 30$  ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

##### Afeção hepática

Ifirmacombi não está indicado em doentes com insuficiência hepática grave. As tiazidas devem ser usadas com precaução nos doentes com afeção da função hepática. Não é necessário o ajuste posológico do Ifirmacombi em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3).

##### População idosa

Não é necessário o ajuste posológico do Ifirmacombi na população idosa.

##### População pediátrica

Ifirmacombi não é recomendado em crianças e adolescentes uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### Modo de administração

Administração por via oral.

#### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida)
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Hipocaliemia refractária, hipercalcemia
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase
- O uso concomitante de Ifirmacombi com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Hipotensão - Doentes com depleção do volume:

Ifirmacombi foi associado, raramente, com hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outros fatores de risco para a hipotensão. A hipotensão sintomática pode ocorrer em doentes que apresentem

depleção de sódio e/ou de volume por terapêutica diurética agressiva, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. Tais condições devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica com Ifirmacombi.

#### Estenose arterial renal - Hipertensão renovascular:

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria que irriga um único rim funcionante que sejam tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina-II. Apesar deste efeito não estar documentado com Ifirmacombi, pode ser antecipado um efeito semelhante.

#### Insuficiência renal e transplante renal:

Quando o Ifirmacombi é usado em doentes com insuficiência renal recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Não há experiência quanto à administração de Ifirmacombi em doentes com transplante renal recente. Ifirmacombi não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso da função renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Não é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal cuja depuração de creatinina seja  $\geq 30$  ml/min. Contudo, em doentes com uma insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min mas < 60 ml/min) recomenda-se precaução na administração desta combinação de dose fixa.

#### Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Insuficiência hepática:

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, dado que pequenas alterações do equilíbrio hidroelectrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com Ifirmacombi em doentes com insuficiência hepática.

#### Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:

Tal como com outros vasodilatadores recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### Aldosteronismo primário:

Os doentes com aldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Ifirmacombi.

#### Efeitos endócrinos e metabólicos:

O tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glucose. Uma diabetes mellitus latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas. Irbesartan pode induzir hipoglicemia, especialmente em doentes diabéticos. Uma monitorização adequada dos valores de glucose no sangue deve ser considerada em doentes tratados com insulina ou antidiabéticos. Pode ser necessário, quando indicado, um ajuste na dose de insulina ou de antidiabéticos (ver secção 4.5).

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos; contudo, com a dose de 12,5 mg presente no Ifirmacombi os efeitos foram mínimos ou não documentados.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitar o aparecimento de gota em certos doentes que recebem terapêutica tiazídica.

#### Desequilíbrio eletrolítico:

Tal como se verifica para qualquer doente que recebe terapêutica diurética, deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolítico (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta de desequilíbrio hidroelectrolítico são: secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicárdia e perturbações gastrintestinais, tais como náuseas ou vômitos.

Se bem que a hipocaliemia se possa desenvolver com o uso de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com irbesartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e em doentes que recebem terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH. Por outro lado, devido ao componente irbesartan do Ifirmacombi pode ocorrer hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus.

Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores do potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos de sal contendo potássio devem ser coadministrados com Ifirmacombi com precaução (ver secção 4.5).

Não há evidência de que o irbesartan possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice em cloro é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, o que pode conduzir a hipomagneseemia.

#### Lítio:

Não se recomenda a associação de lítio e Ifirmacombi (ver secção 4.5).

#### Teste antidoping:

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado falso positivo no teste antidoping.

#### Geral:

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da actividade do sistema renina-angiotensina (ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonistas dos recetores da angiotensina-II que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.5). Tal como com qualquer anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença isquémica cardiovascular pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo mais prováveis nos doentes com tais antecedentes.

A exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico foi referida com o uso de diuréticos tiazídicos.

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a paragem do tratamento. Se for necessário uma readministração do diurético, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios ultravioleta A artificiais.

#### Gravidez:

Os antagonistas dos recetores da angiotensina-II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial,

nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Efusão coroidal, Miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado:

Sulfonamidas, ou derivados das sulfonamidas, fármacos que podem causar uma reação idiossincrática, originando uma efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Apesar da hidroclorotiazida ser uma sulfonamida, têm sido apenas reportados casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado sem uma causa definitiva associada à hidroclorotiazida. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou à penicilina (ver secção 4.8).

Cancro da pele não-melanoma:

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Ifirmacombi deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Sódio:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Outros anti-hipertensores:

O efeito anti-hipertensor do Ifirmacombi pode ser aumentado com o uso concomitante de outros anti-hipertensores. O irbesartan e a hidroclorotiazida (em doses até 300 mg de irbesartan/25 mg de hidroclorotiazida) foram administrados com segurança com outros anti-hipertensores, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos. O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode levar a uma depleção de volume e a um risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com o irbesartan, com ou sem diuréticos tiazídicos, a menos que antes se corrija a depleção do volume (ver secção 4.4).

#### Medicamentos contendo aliscireno ou inibidores ECA:

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Lítio:

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Até ao momento foram notificados, muito raramente, efeitos similares com o irbesartan. Para além disso a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade pelo lítio pode ser aumentado com o Ifirmacombi. Consequentemente, não se recomenda a associação de lítio e Ifirmacombi (ver secção 4.4). Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

#### Medicamentos que interferem com o potássio:

O efeito espoliador de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do irbesartan. Contudo, seria de prever que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos que estão associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos expoliadores do potássio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona e penicilina G sódica). Por outro lado, com base na experiência com o uso de outros medicamentos que moderam o sistema renina-angiotensina, verifica-se que o uso concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos do potássio (ex. heparina sódica) pode levar a aumentos do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização adequada do potássio sérico nos doentes em risco (ver secção 4.4).

#### Medicamentos afectados pelas alterações do potássio sérico:

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando o Ifirmacombi é administrado com medicamentos que são afetados pelas alterações do potássio sérico (ex. digitálicos, antiarrítmicos).

#### Fármacos anti-inflamatórios não-esteroides:

Quando os antagonistas da angiotensina-II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina-II e AINEs, à semelhança dos IECAs, pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com dano pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente no doente idoso. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois periodicamente.

#### Repaglinida:

Irbesartan tem o potencial de inibir OATP1B1. Num estudo clínico, foi notificado que o irbesartan aumentou a  $C_{max}$  e a AUC da repaglinida (substrato de OATP1B1) em 1,8 vezes e 1,3 vezes, respetivamente, quando administrado 1 hora antes da repaglinida. Noutro estudo, não foi notificada nenhuma interação farmacocinética relevante, quando os dois medicamentos foram coadministrados. Portanto, pode ser necessário um ajuste posológico do tratamento antidiabético com a repaglinida (ver secção 4.4).

#### Informações adicionais sobre as interações do irbesartan:

Nos estudos clínicos a farmacocinética do irbesartan não é afetada pela hidroclorotiazida. O irbesartan é principalmente metabolizado pela CYP2C9 e em menor extensão pela glucuronidação. Não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas quando o irbesartan foi coadministrado com a varfarina, um medicamento metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos dos

indutores da CYP2C9, como a rifampicina, não foram avaliados na farmacocinética do irbesartan. A farmacocinética da digoxina não foi alterada pela coadministração do irbesartan.

Informações adicionais sobre as interações da hidroclorotiazida:

Quando são administrados concomitantemente, os medicamentos seguintes podem ter interações com os diuréticos tiazídicos:

*Álcool:* pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática;

*Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina):* pode ser necessário o ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4);

*Resinas de colestiramina e colestipol:* a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniônica. Ifirmacombi deve ser tomado, pelo menos, uma hora antes ou quatro horas após estas medicações;

*Corticosteroides, ACTH:* pode aumentar a depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia;

*Glicosídeos digitálicos:* a hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas favorecem o aparecimento das arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4);

*Anti-inflamatórios não-esteroides:* nalguns doentes a administração de um anti-inflamatório nãoesteróide pode diminuir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensores dos diuréticos tiazídicos;

*Aminas pressoras (ex. noradrenalina):* o efeito das aminas pressoras pode ser diminuído, mas não é o suficiente para impedir o seu uso;

*Relaxantes musculares não despolarizantes (ex. tubocurarina):* o efeito destes relaxantes musculares não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida;

*Medicamentos anti-gota:* pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos anti-gota dado que a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico do ácido úrico. Pode ser necessário o aumento da posologia da probenecida ou da sulfimpirazona. A coadministração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol;

*Sais de cálcio:* os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos do cálcio devido à redução da sua excreção. Se forem prescritos suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (ex. terapêutica com vitamina D), recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do cálcio e o respetivo ajuste da posologia do cálcio;

*Carbamazepina:* o uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida foi associado a risco de hiponatremia sintomática. Durante o uso concomitante, os eletrólitos devem ser monitorizados. Deve ser utilizada, se possível, uma outra classe de diuréticos;

*Outras interações:* o efeito hiperglicemiante dos bloqueadores-beta e do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas.

Os fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tipo-tiazídicos, por diminuição da motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico. As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossuppressores.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez



### *Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII):*

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina-II (ARAII), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição aos ARAIIs ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

### *Hidroclorotiazida*

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Como Ifirmacombi contém hidroclorotiazida, não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. Antes de uma gravidez planeada deve fazer-se a mudança para um tratamento alternativo adequado.

### Amamentação

#### *Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII)*

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Ifirmacombi durante o aleitamento, a terapêutica com Ifirmacombi não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Desconhece-se se o irbesartan ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de irbesartan ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Doses elevadas de tiazidas causam diurese intensa podendo inibir a produção de leite. A utilização de Ifirmacombi durante o aleitamento não está recomendada. Caso Ifirmacombi seja utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser tão baixas quanto possível.

#### Fertilidade

O irbesartan não teve efeitos sobre a fertilidade em ratos tratados nem nos seus descendentes mesmo para as doses que induzem os primeiros sinais de toxicidade parental (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que o Ifirmacombi afete a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Quando se conduz ou trabalha com máquinas deve ter-se em atenção que, ocasionalmente, durante o tratamento da hipertensão podem ocorrer tonturas ou fadiga.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Associação irbesartan/hidroclorotiazida

Dos 898 doentes hipertensos que receberam várias doses de irbesartan/hidroclorotiazida (intervalo: 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) em ensaios controlados por placebo, 29,5% dos doentes tiveram reações adversas. As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente foram tonturas (5,6%), fadiga (4,9%), náuseas/vómitos (1,8%) e micção anormal (1,4%). Adicionalmente, nos ensaios foram também frequentemente observados aumentos do azoto ureico sérico (2,3%), creatina cinase (1,7%) e creatinina (1,1%).

A tabela 1 contém as reações adversas observadas em notificações espontâneas e nos ensaios controlados por placebo.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muito raros ( $< 1/10.000$ )
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1:** Reações adversas nos ensaios controlados por placebo e notificações espontâneas

<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes: aumentos do azoto ureico sérico (BUN), creatinina e creatina cinase
	Pouco frequentes: diminuição do potássio e sódio séricos
<i>Cardiopatias</i>	Pouco frequentes: síncope, hipotensão, taquicardia, edema
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes: tonturas
	Pouco frequentes: tonturas ortostáticas
	Desconhecida: cefaleias
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	Desconhecido: acufenos

<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Desconhecida:	tosse
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes: Pouco frequentes: Desconhecida:	náuseas/vômitos diarreia dispepsia, disgeusia
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Frequentes: Desconhecida:	micção anormal compromisso da função renal incluindo casos isolados de insuficiência renal em doentes em risco (ver secção 4.4)
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Pouco frequentes: Desconhecida:	inchaço das extremidades artralgia, mialgia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Desconhecida:	hipercaliemia
<i>Vasculopatias</i>	Pouco frequentes:	rubor
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes:	fadiga
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Desconhecida:	casos de reações de hipersensibilidade tais como angioedema, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Pouco frequentes: Desconhecida:	icterícia hepatite, função hepática anormal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Pouco frequentes:	disfunção sexual, perturbação da libido

**Informação adicional sobre os componentes individuais:** para além das reações adversas acima listadas para a associação, outras reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais podem ser potenciais reações adversas com Ifirmacombi. As tabelas 2 e 3 que se seguem detalham as reações adversas notificadas com os componentes individuais de Ifirmacombi.

**Tabela 2:** Reações adversas notificadas com a utilização de irbesartan em monoterapia

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	Desconhecida:	anemia, trombocitopenia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pouco frequentes:	dor torácica
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Desconhecida:	reação anafiláctica incluindo choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Desconhecida:	hipoglicemia

**Tabela 3:** Reações adversas notificadas com a utilização de hidroclorotiazida em monoterapia

<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Desconhecida:	desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocaliemia e hiponatremia, ver secção 4.4), hiperuricemia, glicosúria, hiperglicemia, aumentos no colesterol e triglicéridos
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i>	Desconhecida:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular) <sup>1</sup>
<i>Cardiopatias</i>	Desconhecida:	arritmias cardíacas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		anemia aplástica, depressão da medula óssea, neutropenia/agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Desconhecida:	vertigens, parestesia, atordoamento, instabilidade psicomotora

<i>Afeções oculares</i>	Desconhecida:	visão turva transitória, xantopsia, efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito rara:	síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)
	Desconhecida:	perturbações respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Desconhecida:	pancreatite, anorexia, diarreia, obstipação, irritação gástrica, sialadenite, perda de apetite
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Desconhecida:	nefrite intersticial, disfunção renal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Desconhecida:	reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea), reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária
<i>Afeções musculoesqueléticas e inchaço das extremidades dos tecidos conjuntivos</i>	Desconhecida:	fraqueza, espasmo muscular
<i>Vasculopatias</i>	Desconhecida:	hipotensão postural
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Desconhecida:	febre
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Desconhecida:	icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Desconhecida:	depressão, perturbações do sono

<sup>1</sup> Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Os acontecimentos adversos da hidroclorotiazida dependentes da dose (particularmente perturbações eletrolíticas) podem aumentar quando se ajusta a hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**

#### 4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Ifirmacombi. O doente deve ser sujeito a vigilância clínica, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As medidas dependem do tempo que mediou desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se rapidamente à reposição do volume e eletrólitos.

As manifestações mais prováveis de sobredosagem do irbesartan são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer também bradicardia.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode produzir espasmos

musculares e/ou acentuar arritmias associadas com o uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

O irbesartan não é removido por hemodiálise. Não foi estabelecido o grau de depuração da hidroclorotiazida por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas da angiotensina-II e diuréticos, código ATC: C09DA04.

#### Mecanismo de ação

Ifirmacombi é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina-II, o irbesartan, com um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias demonstrou um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial mais do que qualquer um dos componentes isoladamente.

O irbesartan é um potente antagonista do recetor da angiotensina-II (subtipo AT1), seletivo, de administração oral. Prevê-se que bloqueie todas as ações da angiotensina-II que são mediadas pelo recetor AT1, independentemente da origem ou da via de síntese da angiotensina-II. O antagonismo seletivo dos recetores da angiotensina-II (AT1) conduz a aumentos dos níveis de renina plasmática e de angiotensina-II e à diminuição da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis do potássio sérico não são afetados de modo significativo pelo irbesartan em monoterapia nas doses recomendadas em doentes sem risco de desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.4 e 4.5). O irbesartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase-II), uma enzima que origina angiotensina-II e que também degrada bradiquinina em metabolitos inativos. O irbesartan não necessita de ativação metabólica para a sua atividade.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de ação anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos. As tiazidas afetam o mecanismo de reabsorção tubular renal dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção do sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com o aumento consequente da perda de potássio e bicarbonato pela urina, diminuindo o potássio sérico. Provavelmente, através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de irbesartan tende a inverter a perda do potássio associada com estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre ao fim de 2 horas, com efeito máximo pelas 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

A combinação de hidroclorotiazida e irbesartan produz reduções na pressão arterial que são aditivas e dependentes da dose, na gama das doses terapêuticas. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 300 mg de irbesartan uma vez ao dia em doentes não controlados adequadamente apenas com 300 mg de irbesartan em monoterapia produz reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial diastólica no vale (24 horas pós-dose) de 6,1 mmHg. A combinação de 300 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida conduziu a reduções globais da pressão sistólica/diastólica ajustadas ao placebo de 13,6/11,5 mmHg.

Dados clínicos limitados (7 de 22 doentes) sugerem que os doentes não controlados com a associação 300 mg/12,5 mg podem responder com o ajuste para 300 mg/25 mg. Nestes doentes foi observada uma diminuição incremental da pressão arterial tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) como para a pressão arterial diastólica (PAD) (13,3 e 8,3 mmHg, respetivamente).

A dose diária única de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida produziu reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica no vale (24 horas pós-dose) ajustadas ao placebo de

12,9/6,9 mmHg nos doentes com hipertensão ligeira a moderada. Os efeitos máximos ocorreram entre as 3 e as 6 horas. Quando avaliado pela monitorização da pressão arterial no ambulatório, a combinação de 150 mg de irbesartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida em toma única diária produziu uma redução consistente na pressão arterial no período de 24 horas, com reduções médias na pressão sistólica/diastólica de 15,8/10,0 mmHg às 24 horas ajustadas ao placebo. Na monitorização da pressão arterial no ambulatório, a relação vale/pico do Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg foi de 100%, sendo esta relação vale/pico de 68% e de 76% para o Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg e Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, respetivamente, quando em medições mais rigorosas avaliadas nas consultas. Estes efeitos de 24 horas foram observados sem uma excessiva redução da pressão arterial no pico e são consistentes com a redução da pressão arterial segura e eficaz num regime posológico de uma vez ao dia.

Nos doentes que não estão adequadamente controlados com 25 mg de hidroclorotiazida em monoterapia, a adição de irbesartan produziu uma maior redução da pressão arterial sistólica/diastólica da ordem de 11,1/7,2 mmHg ajustada ao placebo.

O efeito anti-hipertensor de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida é evidente após a primeira dose e manifesta-se significativamente em 1 a 2 semanas, ocorrendo o efeito máximo pelas 6 a 8 semanas. Nos estudos de longa duração, o efeito do irbesartan/hidroclorotiazida manteve-se durante um ano. Apesar de não estudada especificamente com Ifirmacombi, a hipertensão reativa não foi observada com o irbesartan ou a hidroclorotiazida.

Não foi estudado o efeito da associação de irbesartan e hidroclorotiazida na morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Não se verificam diferenças na resposta ao Ifirmacombi, em função da idade ou sexo. Os doentes hipertensos negros, à semelhança do que acontece com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, têm uma resposta acentuadamente inferior à monoterapia com irbesartan. Quando o irbesartan é administrado concomitantemente com uma dose baixa de hidroclorotiazida (ex. 12,5 mg por dia) a resposta anti-hipertensora é semelhante nos doentes negros e não-negros.

#### Eficácia e segurança clínica

A segurança e a eficácia de irbesartan em combinação com a hidroclorotiazida foram avaliadas como terapia inicial para hipertensão grave (definida como pressão arterial diastólica grave  $\geq 110$  mmHg) num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo, de 8 semanas e com braços paralelos. Foram escolhidos aleatoriamente um total de 697 doentes numa razão de 2:1 quer para irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg ou para irbesartan 150 mg com ajuste posológico sistemático (antes de avaliar a resposta à dose mais baixa) após uma semana para irbesartan/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg ou irbesartan 300 mg, respetivamente.

O estudo recrutou 58% de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 52,5 anos, 13% tinha idade  $\geq 65$  anos, e apenas 2% tinha idade  $\geq 75$  anos. Doze por cento (12%) dos doentes eram diabéticos, 34% tinham hiperlipidemia e a situação cardiovascular mais frequente era angina pectoris estável em 3,5% dos participantes.

O objetivo principal deste estudo foi comparar a proporção de doentes cuja pressão arterial diastólica grave foi controlada (pressão arterial diastólica grave  $< 90$  mmHg) na 5ª semana de tratamento. Quarenta e sete por cento (47,2%) dos doentes a receber a associação atingiram pressão arterial diastólica grave  $< 90$  mmHg, em comparação com 33,2% dos doentes a receber irbesartan ( $p = 0,0005$ ). A pressão arterial basal média foi de aproximadamente 172/113 mmHg em cada grupo de tratamento e as diminuições de pressão arterial sistólica grave/ pressão arterial diastólica grave às 5 semanas foram 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg para o irbesartan/hidroclorotiazida e irbesartan, respetivamente ( $p < 0,0001$ ).

Os tipos e as incidências de acontecimentos adversos notificados para os doentes tratados com a associação foram similares ao perfil de acontecimentos adversos para os doentes em monoterapia. Durante o período de tratamento de 8 semanas não foram notificados casos de síncope em qualquer dos grupos de tratamento. Houve 0,6% e 0% de doentes com hipotensão e 2,8% e 3,1% de doentes com tonturas como reações adversas notificadas nos grupos de associação e monoterapia, respetivamente.

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (*ONTARGET* (“*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”) e *VA NEPHRON-D* (“*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo *ONTARGET* foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo *VA NEPHRON-D* foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo *ALTITUDE* (“*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

#### Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A administração concomitante de hidroclorotiazida e irbesartan não tem efeito sobre a farmacocinética de qualquer dos medicamentos.

### Absorção

O irbesartan e a hidroclorotiazida são fármacos ativos por via oral e não requerem biotransformação para a sua atividade. Após a administração oral de Ifirmacombi, a biodisponibilidade oral absoluta é de 60-80% para o irbesartan e de 50-80% para a hidroclorotiazida. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do Ifirmacombi. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima para o irbesartan ocorre às 1,5 a 2 horas, e para a hidroclorotiazida ocorre às 1 a 2,5 horas.

### Distribuição

A ligação do irbesartan às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%, com ligação desprezável aos componentes sanguíneos celulares. O volume de distribuição é de 53-93 litros. A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o volume aparente de distribuição é de 0,83-1,14 l/kg.

### Linearidade/não-linearidade

O irbesartan apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose para a gama de doses de 10 a 600 mg. Foi observado um aumento menos proporcional na absorção oral com doses superiores a 600 mg; o mecanismo para este efeito é desconhecido. A *depuração* total e a *depuração* renal são de 157-176 ml/min e 3,0-3,5 ml/min, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do irbesartan é de 11-15 horas. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são obtidas 3 dias após o início de um regime posológico de uma vez ao dia. Acumulação limitada de irbesartan (< 20%) observa-se no plasma após doses diárias repetidas uma vez ao dia. Num estudo foram observadas concentrações plasmáticas de irbesartan ligeiramente mais altas em doentes hipertensos do sexo feminino. Contudo, não houve diferenças na semivida e na acumulação do irbesartan. Não é necessário o ajuste posológico nos doentes do sexo feminino. Os valores da AUC e da C<sub>max</sub> do irbesartan eram também ligeiramente mais elevados nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) do que nos indivíduos jovens (18-40 anos). Contudo, a semivida terminal não foi alterada de modo significativo. Não é necessário o ajuste posológico na população idosa.

A semi-vida plasmática média da hidroclorotiazida varia de 5-15 horas.

### Biotransformação

Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com <sup>14</sup>C, 80 a 85% da radioatividade plasmática circulante é atribuída ao irbesartan inalterado. O irbesartan é metabolizado pelo fígado por conjugação glucurónica e oxidação. O principal metabolito em circulação é o glucuronido de irbesartan (cerca de 6%). Estudos *in vitro* indicam que o irbesartan é oxidado primariamente pela enzima CYP2C9 do citocromo P450; a isoenzima CYP3A4 tem efeitos que são de desprezar.

### Eliminação

O irbesartan e os seus metabolitos são eliminados tanto pela via biliar como renal. Após a administração oral ou intravenosa do irbesartan marcado com <sup>14</sup>C, cerca de 20% da radioatividade é recuperada na urina e o restante nas fezes. Menos de 2% da dose é excretada na urina na forma inalterada. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada em 24 horas na forma inalterada. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, sendo eliminada pelo leite.

### Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ou em hemodiálise, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. O irbesartan não é removido por hemodiálise. Em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min foi referido que a semivida de eliminação da hidroclorotiazida aumenta para 21 horas.

### Insuficiência hepática



Em doentes com cirrose ligeira a moderada, os parâmetros farmacocinéticos do irbesartan não são alterados de modo significativo. Não foram conduzidos estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Irbesartan/hidroclorotiazida

A toxicidade potencial da associação irbesartan/hidroclorotiazida após administração oral foi avaliada em ratos e macacos em estudos com a duração de 6 meses. Não se observaram dados toxicológicos importantes para o uso terapêutico no ser humano. As seguintes alterações, observadas em ratos e macacos que receberam a associação irbesartan/hidroclorotiazida nas doses de 10/10 e 90/90 mg/kg/dia, foram observadas também com cada um dos dois medicamentos em monoterapia e/ou foram secundárias às reduções na pressão arterial (não se observaram interações toxicológicas importantes):

- alterações renais, caracterizadas por aumentos ligeiros da ureia e creatinina séricas e hiperplasia/hipertrofia do aparelho justaglomerular, que são uma consequência direta da interação do irbesartan com o sistema renina-angiotensina;
- reduções ligeiras nos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito);
- alteração da cor do estômago, úlceras e necrose focal da mucosa gástrica foram observados nalguns ratos no estudo de toxicidade de 6 meses com as doses de 90 mg/kg/dia de irbesartan, 90 mg/kg/dia de hidroclorotiazida e 10/10 mg/kg/dia de irbesartan/hidroclorotiazida. Estas lesões não foram observadas em macacos;
- redução dos níveis séricos do potássio devido à hidroclorotiazida, que em parte foi prevenida quando a hidroclorotiazida foi administrada em combinação com o irbesartan.

A maior parte dos efeitos acima mencionados parece ser devida à atividade farmacológica do irbesartan (bloqueio da inibição da libertação da renina induzida pela angiotensina-II, com estimulação das células produtoras de renina), ocorrendo também com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Estas observações parecem não ter qualquer relevância para o uso das doses terapêuticas de irbesartan/hidroclorotiazida em humanos.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos que receberam irbesartan e hidroclorotiazida em combinação com doses que produziram toxicidade materna. O efeito da combinação irbesartan/hidroclorotiazida na fertilidade não foi avaliado em estudos animais uma vez que não há evidência de efeitos adversos na fertilidade em animais ou em humanos com o irbesartan ou a hidroclorotiazida em monoterapia. Contudo, outro antagonista da angiotensina-II afetou os parâmetros de fertilidade em estudos animais em monoterapia. Estes factos foram também observados com doses mais baixas desse antagonista da angiotensina-II quando administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Não há evidência de mutagenicidade ou clastogenicidade com a combinação irbesartan/hidroclorotiazida. O potencial carcinogénico do irbesartan e hidroclorotiazida em combinação não foi avaliado em estudos animais.

#### Irbesartan

Não há evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgãos-alvo com doses clinicamente relevantes. Nos estudos de segurança não clínica, doses elevadas de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dia em ratos e  $\geq 100$  mg/kg/dia em macacos) causaram uma redução nos parâmetros relacionados com os glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Em doses muito elevadas ( $\geq 500$  mg/kg/dia) o irbesartan induziu alterações degenerativas nos rins (tais como nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basófilos, concentrações plasmáticas elevadas da ureia e creatinina) no rato e no macaco que são consideradas secundárias aos efeitos hipotensivos do medicamento o que conduz a perfusão renal diminuída.

Além disso, o irbesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares (em ratos com  $\geq$  90 mg/kg/dia e em macacos com  $\geq$  10 mg/kg/dia). Todas estas alterações foram consideradas como sendo causadas pela ação farmacológica do irbesartan. Para as doses terapêuticas de irbesartan no homem, a hiperplasia/hipertrofia das células justa-glomerulares renais não parece ter qualquer significado.

Não há evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Nos estudos em ratos machos e fêmeas a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados, mesmo para doses orais de irbesartan que causaram alguma toxicidade parental (desde 50 a 650 mg/kg/dia), incluindo mortalidade para a dose mais elevada. Não foram observados efeitos significativos no número de corpos lúteos, implantes ou fetos vivos. O irbesartan não afetou a sobrevivência, o desenvolvimento ou a reprodução da descendência. Estudos em animais indicam que o irbesartan marcado radioativamente é detectado em fetos de rato e coelho. O irbesartan é excretado no leite de ratos lactantes.

Estudos animais com o irbesartan mostraram efeitos tóxicos transitórios (cavitação pélvica renal aumentada, hidroureter ou edema subcutâneo) em fetos de rato, os quais resolveram após o nascimento. No coelho foi observado aborto ou reabsorção precoce com doses que provocavam toxicidade materna significativa, incluindo morte. Não foram observados efeitos teratogênicos no rato e no coelho.

#### Hidroclorotiazida

Foram encontradas em alguns modelos experimentais evidências equívocas de um efeito genotóxico ou carcinogênico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Manitol  
Hidroxipropilcelulose  
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição  
Amido glicolato de sódio  
Talco  
Macrogol 6000  
Óleo de rícino hidrogenado

#### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

#### Revestimento:

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Ifirmacombi 300mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

#### Revestimento:

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de (OPA/Alumínio/PVC//Alumínio): Caixas de 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 e 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/11/673/017-24

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04 de março de 2011.

Data da última renovação: 19 de novembro de 2015.

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento na Internet no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para submissão de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e qualquer atualização subsequente publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
irbesartan/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimido revestido por película  
84 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/673/001 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/002 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/003 (30 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/004 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/005 (56 x 1 comprimido revestido por película)  
EU/1/11/673/006 (84 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/007 (90 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/008 (98 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos  
irbesartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
irbesartan/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimido revestido por película  
84 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/673/009 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/010 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/011 (30 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/012 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/013 (56 x 1 comprimido revestido por película)  
EU/1/11/673/014 (84 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/015 (90 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/016 (98 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos  
irbesartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
irbesartan/hidroclorotiazida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimido revestido por película  
84 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/673/017 (14 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/018 (28 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/019 (30 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/020 (56 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/021 (56 x 1 comprimido revestido por película)  
EU/1/11/673/022 (84 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/023 (90 comprimidos revestidos por película)  
EU/1/11/673/024 (98 comprimidos revestidos por película)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos  
irbesartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película**  
irbesartan/hidroclorotiazida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ifirmacombi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ifirmacombi
3. Como tomar Ifirmacombi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ifirmacombi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Ifirmacombi e para que é utilizado**

Ifirmacombi é uma associação de duas substâncias ativas, irbesartan e hidroclorotiazida.

O irbesartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina-II.

A angiotensina-II é uma substância produzida no organismo que se liga a recetores nos vasos sanguíneos, provocando o seu estreitamento, o que conduz ao aumento da pressão arterial. O irbesartan impede a ligação da angiotensina-II a estes recetores, fazendo com que os vasos sanguíneos se relaxem e a pressão arterial baixa.

A hidroclorotiazida é uma substância de um grupo de medicamentos (denominados diuréticos tiazídicos) que causam o aumento da eliminação da urina e como tal a redução da pressão arterial.

As duas substâncias ativas no Ifirmacombi atuam em conjunto para reduzir a pressão arterial mais do que se cada uma delas fosse administrada isoladamente.

**Ifirmacombi é usado para tratar a pressão arterial elevada** quando o tratamento apenas com irbesartan, ou apenas com hidroclorotiazida, não controlou de forma adequada a sua pressão arterial.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Ifirmacombi**

#### **Não tome Ifirmacombi**

- se tem **alergia** ao irbesartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem **alergia** à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida
- se tiver **mais do que três meses de gravidez**. (Também é preferível não tomar Ifirmacombi no início da gravidez - ver secção Gravidez)
- se tem **problemas renais** ou **hepáticos graves**
- se tem **dificuldade em urinar**
- se o seu médico informou que tem **valores persistentemente elevados de cálcio** ou **valores baixos de potássio no sangue**
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial

## **Advertências e precauções**

**Fale com o seu médico** antes de tomar Ifirmacombi e se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- se tiver **vômitos ou diarreia prolongados**
- se sofrer de **problemas nos rins** ou se tiver um **transplante renal**
- se sofrer de **problemas de coração**
- se sofrer de **problemas de fígado**
- se sofrer de **diabetes**
- se desenvolver **baixos níveis de açúcar no sangue** (os sintomas podem incluir sudação, fraqueza, fome, tonturas, tremores, dor de cabeça, rubor ou palidez, dormência, batimento cardíaco acelerado), especialmente se estiver a ser tratado para a diabetes
- se sofrer de **lúpus eritematoso** (também conhecido como lúpus ou LSE)
- se sofrer de **aldosteronismo primário** (uma condição relacionada com a elevada produção da hormona aldosterona, que causa retenção de sódio e, conseqüentemente, um aumento na pressão sanguínea)
- caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Ifirmacombi
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Ifirmacombi, procure assistência médica imediatamente.
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes
  - aliscireno

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Ifirmacombi”.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Ifirmacombi não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

### **Deve também informar o seu médico:**

- se estiver a fazer uma **dieta com restrição de sal**
- se tiver alguns sintomas tais como **sede invulgar, boca seca, fraqueza geral, sonolência, dores musculares ou câibras, náuseas, vômitos** ou **batimento do coração anormalmente acelerado**, o que pode indicar um efeito excessivo da hidroclorotiazida (contida no Ifirmacombi)
- se experimentar uma maior **sensibilidade da pele ao sol** com sintomas de queimadura solar (como seja vermelhidão, comichão, inchaço, bolhas) ocorrendo mais depressa do que o normal
- se **vai ser submetido a uma operação** (cirurgia) ou **se lhe vão ser administrados anestésicos**
- se tiver **alterações na sua visão ou dores em um ou em ambos os olhos** enquanto toma Ifirmacombi. Pode ser sintoma de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou sinal de que está a desenvolver glaucoma (aumento de pressão num ou em ambos os olhos) e podem ocorrer dentro de horas a semanas depois de tomar Ifirmacombi. Isso pode levar à perda permanente da visão, se não for tratado. Se já teve alergia a penicilina ou sulfonamida, pode estar em maior risco de desenvolver isso. Deve interromper o tratamento com Ifirmacombi contatar o seu médico.

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado positivo no teste de controlo antidoping.

### **Crianças e adolescentes**

Ifirmacombi não deve ser administrado a crianças e adolescentes (menos de 18 anos).

### **Outros medicamentos e Ifirmacombi**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida contida no Ifirmacombi, podem ter um efeito noutros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Ifirmacombi sem uma rigorosa vigilância médica.

O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Ifirmacombi” e “Advertências e precauções”).

### **Poderá necessitar de fazer algumas verificações ao sangue caso tome:**

- suplementos de potássio
- substitutos de sal contendo potássio
- medicamentos poupadores de potássio ou outros diuréticos
- alguns laxantes
- medicamentos para o tratamento da gota
- suplementos terapêuticos de vitamina D
- medicamentos para o controlo do ritmo cardíaco
- medicamentos para a diabetes (agentes orais como a repaglinida ou insulinas)
- carbamazepina (um medicamento para o tratamento da epilepsia)

É também importante que informe o seu médico se está a tomar outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, esteróides e medicamentos para tratamento do cancro, analgésicos, medicamentos para a artrite, ou resinas de colestiramina e colestipol para baixar o colesterol no sangue.

### **Ifirmacombi com alimentos, bebidas e álcool**

Ifirmacombi pode ser tomado com ou sem alimentos.

Devido à hidroclorotiazida contida no Ifirmacombi, se ingerir álcool durante o tratamento com este medicamento, poderá ter uma sensação aumentada de tonturas quando estiver de pé, particularmente quando passar da posição sentada para a posição vertical.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

#### **Gravidez**

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Ifirmacombi antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Ifirmacombi. Ifirmacombi não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

#### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Ifirmacombi não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Ifirmacombi afete a sua capacidade de conduzir ou usar máquinas. Contudo, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento da hipertensão. Se sentir estes efeitos, fale com o seu médico antes de tentar conduzir ou utilizar máquinas.

### **Ifirmacombi contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Ifirmacombi**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Posologia de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg**

A dose recomendada de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg é de um comprimido por dia. Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Ifirmacombi.

Se este medicamento não ajudar a reduzir a sua pressão arterial, conforme necessário, o seu médico poderá prescrever-lhe Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

#### **Posologia de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg**

A dose recomendada de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg é de um comprimido por dia. Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Ifirmacombi.

Se este medicamento não ajudar a reduzir a sua pressão arterial, conforme necessário, o seu médico poderá prescrever-lhe Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

#### **Posologia de Ifirmacombi 300 mg/25 mg**

A dose recomendada de Ifirmacombi 300 mg/25 mg é de um comprimido por dia. Esta dose não deverá ser aumentada.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg será geralmente prescrito pelo médico quando o tratamento prévio não reduziu suficientemente a sua pressão arterial. O seu médico dar-lhe-á as instruções de como deve mudar do tratamento anterior para o Ifirmacombi.

Se este medicamento não ajudar a reduzir a sua pressão arterial, conforme necessário, o seu médico irá prescrever-lhe um tratamento adicional.

#### **Modo de administração**

Ifirmacombi destina-se à **via oral**. Engula os comprimidos com uma quantidade suficiente de líquidos (por exemplo um copo com água). Pode tomar Ifirmacombi com ou sem alimentos. Tente tomar a dose diária sempre à mesma hora. É importante que continue a tomar Ifirmacombi até que o seu médico lhe dê outra indicação.

O efeito máximo da redução da pressão arterial obtém-se 6 a 8 semanas após o início do tratamento.

#### **Se tomar mais Ifirmacombi do que deveria**

Se, acidentalmente, tomar demasiados comprimidos, contacte o médico imediatamente.

#### **Crianças não devem tomar Ifirmacombi**

Ifirmacombi não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos. Se uma criança engolir alguns comprimidos, deve contactar o médico imediatamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ifirmacombi**

Se, acidentalmente, falhou uma dose, então tome a dose seguinte como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns destes efeitos podem ser graves e requerer cuidados médicos.

Foram notificados casos raros de reações cutâneas alérgicas (erupção cutânea, urticária), assim como inchaço localizado da face, lábios e/ou língua em doentes a tomar irbesartan. Se tiver algum dos sintomas acima referidos, ou se tiver dificuldade em respirar, pare de tomar Ifirmacombi e contacte o médico imediatamente.

A frequência dos efeitos indesejáveis é definida utilizando a seguinte convenção:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Muitos raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos em doentes tratados com Ifirmacombi foram:

##### **Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- náuseas/vómitos
- alteração da frequência urinária
- fadiga
- tonturas (incluindo quando se passa da posição deitada ou sentada para a posição vertical)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis de uma enzima que avalia a função muscular e cardíaca (creatina cinase) aumentados ou níveis de substâncias que avaliam a função renal (azoto ureico sérico, creatinina) aumentados.

**Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.**

##### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

- diarreia
- pressão arterial baixa
- desmaio
- ritmo cardíaco rápido
- vermelhidão
- inchaço
- disfunção sexual (problemas com o desempenho sexual)
- as análises ao sangue podem mostrar níveis séricos de potássio e de sódio diminuídos.

**Se algum destes efeitos indesejáveis lhe causar problemas, fale com o seu médico.**

##### **Efeitos indesejáveis notificados desde o início da comercialização da associação de hidroclorotiazida e irbesartan**

Desde a comercialização de Ifirmacombi que foram notificados alguns efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis em que a frequência não é conhecida são:

- dor de cabeça,
- zumbidos,
- tosse,
- alteração do paladar,
- indigestão,
- dor nas articulações e nos músculos,
- alteração da função hepática e compromisso dos rins,
- níveis séricos de potássio aumentados,
- reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta.
- foram também notificados casos pouco frequentes de icterícia (amarelecimento da pele e/ou da zona branca dos olhos).

Tal como acontece para qualquer combinação de duas substâncias ativas, não podem ser excluídos os efeitos indesejáveis associados a cada um dos componentes.

#### **Efeitos indesejáveis associados apenas com o irbesartan**

Para além dos efeitos indesejáveis acima listados, foram também reportadas dor no peito, reacções alérgicas graves (choque anafiláctico), redução do número de glóbulos vermelhos (anemia - os sintomas podem incluir cansaço, dores de cabeça, falta de ar durante a prática de exercício físico, tonturas e aparência pálida), diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue) e baixos níveis de açúcar no sangue.

#### **Efeitos indesejáveis associados apenas com a hidroclorotiazida**

Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma); perda de apetite; irritação gástrica; câibras gástricas; obstipação; icterícia (amarelecimento da pele e da zona branca dos olhos); inflamação do pâncreas caracterizada por dor grave na região superior do estômago, frequentemente com náuseas e vômitos; perturbações do sono; depressão; visão turva; diminuição da visão ou dor nos olhos devido a pressão elevada (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou glaucoma agudo de ângulo fechado); falta de glóbulos brancos, o que pode resultar em infeções frequentes, febre; diminuição do número de plaquetas (uma célula sanguínea essencial para a coagulação do sangue), diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) caracterizada por cansaço, cefaleias, falta de ar durante o exercício, tonturas e palidez; doença nos rins; problemas nos pulmões incluindo pneumonia ou formação de fluido nos pulmões; aumento da sensibilidade da pele ao sol; inflamação dos vasos sanguíneos; uma doença de pele caracterizada pela descamação da pele em todo o corpo; lúpus eritematoso cutâneo, que é identificado por uma erupção cutânea que pode aparecer na face, pescoço e couro cabeludo; reacções alérgicas; fraqueza e espasmo muscular; ritmo cardíaco alterado; redução da pressão arterial baixa após uma alteração na postura corporal; inchaço das glândulas salivares; níveis de açúcar no sangue elevados; açúcar na urina; aumentos de alguns tipos de gordura no sangue; níveis de ácido úrico no sangue elevados, podendo causar gota.

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Sabe-se que os efeitos indesejáveis associados à hidroclorotiazida podem aumentar com doses superiores de hidroclorotiazida.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Ifirmacombi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Ifirmacombi**

- As substâncias activas são o irbesartan e a hidroclorotiazida.  
Cada comprimido revestido por película de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg contém 150 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada comprimido revestido por película de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg contém 300 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.  
Cada comprimido revestido por película de Ifirmacombi 300 mg/25 mg contém 300 mg de irbesartan (sob a forma de cloridrato de irbesartan) e 25 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são:  
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg  
manitol, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, amido glicolato de sódio, talco, macrogol 6000, óleo de ricino hidrogenado no núcleo do comprimido e álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) no revestimento. ver a secção 2 “Ifirmacombi contém sódio”.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg  
manitol, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, amido glicolato de sódio, talco, macrogol 6000, óleo de ricino hidrogenado no núcleo do comprimido e álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco no revestimento. ver a secção 2 “Ifirmacombi contém sódio”.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg  
manitol, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, amido glicolato de sódio, talco, macrogol 6000, óleo de ricino hidrogenado no núcleo do comprimido e álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) no revestimento. ver a secção 2 “Ifirmacombi contém sódio”.

#### **Qual o aspeto de Ifirmacombi e conteúdo da embalagem**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Comprimidos revestidos por película (comprimidos) cor de rosa claro, biconvexos, ovais.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Comprimidos revestidos por película (comprimidos) brancos, biconvexos, em forma de cápsula.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Comprimidos revestidos por película (comprimidos) cor de rosa claro, biconvexos, em forma de cápsula.

Estão disponíveis caixas de 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 e 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

#### **Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA, Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

E. J. Busuttill 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 Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>