

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Comprimate filmate de culoare roz deschis, biconvexe, ovale.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Comprimate filmate de culoare albă, biconvexe, de forma unei capsule.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Comprimate filmate de culoare roz deschis, biconvexe, de forma unei capsule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ifirmacombi poate fi administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creșterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan și hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinațiile fixe:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienții insuficient controlați terapeutic cu Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, Ifirmacombi se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, Ifirmacombi nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Ifirmacombi nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de Ifirmacombi la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Populație vârstnică

Nu este necesară ajustarea dozei de Ifirmacombi la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Ifirmacombi la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a Ifirmacombi cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum

Ifirmacombi a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să

apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Ifirmacombi.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru Ifirmacombi, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal

Atunci când Ifirmacombi este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului, creatininei și acidului uric.

Nu există experiență privind administrarea Ifirmacombi la pacienți cu transplant renal recent.

Ifirmacombi nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului este asociată cu incidența crescută a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și afectării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea Ifirmacombi la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Ifirmacombi.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conținută de Ifirmacombi, nu s-

au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic

Ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliților plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolența, neliniștea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din Ifirmacombi poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat.

La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu Ifirmacombi (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Litiu

Nu este recomandată asocierea litiului cu Ifirmacombi (vezi pct 4.5).

Test antidoping

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate induce o reacție pozitivă la testul de control antidoping.

Generale

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacții de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la

raze UV artificiale.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat, și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luat în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergie la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie oprită administrarea Ifirmacombi și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu ar trebui administrată pacienților care au experimentat ARDS în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică poate fi considerat "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte medicamente antihipertensive

Efectul antihipertensiv al Ifirmacombi poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul și hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranță în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu și blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate

determina depleție de volum și există risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepția cazurilor în care depleția de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de Ifirmacombi. De aceea, asocierea dintre litiu și Ifirmacombi nu este recomandată (vezi pct 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia

Efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct. 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent Ifirmacombi cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitalice, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene

Atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Repaglinidă

Irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1*). În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile C_{max} și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului

În studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei

Următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insuline): poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. Ifirmacombi trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente.

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată.

Digitalice: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene: la unii pacienți, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor tiazidice.

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină): efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor.

Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină): efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Săruri de calciu: diureticele tiazidice pot crește concentrațiile plasmatiche ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentrațiile plasmatiche ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător.

Carbamazepină: utilizarea concomitentă a carbamazepinei și hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliții trebuie monitorizați pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice;

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergicele (de exemplu atropină, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină.

Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida

Există experiență limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Ținând cont de mecanismul farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate provoca efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestațional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece conține hidroclorotiazidă Ifirmacombi nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Ifirmacombi în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Ifirmacombi și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolani au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hydroclorotiazida

Hydroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Provoacă diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producția de lapte matern. Utilizarea Ifirmacombi nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă Ifirmacombi se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca medicamentul Ifirmacombi să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienți hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg și 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienți au prezentat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse (RA) raportate au fost amețea (5,6%), oboseală (4,9%), greață/vărsături (1,8%) și micțiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) și creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane

<i>Investigații diagnostice</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente: Mai puțin frecvente: Cu frecvență necunoscută:	amețeli amețeli ortostatice cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente: Mai puțin frecvente: Cu frecvență necunoscută:	greață/vărsături diaree dispepsii, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Frecvente: Cu frecvență necunoscută:	micțiune anormală alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mai puțin frecvente: Cu frecvență necunoscută:	edeme ale extremităților artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Frecvente:	fatigabilitate
<i>Tulburări ale sistemului imun</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticarie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Mai puțin frecvente: Cu frecvență necunoscută:	icter hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă

În plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la Ifirmacombi. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a Ifirmacombi.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie, trombocitopenie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice</i>	Cu frecvență necunoscută:	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută:	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) ¹
<i>Tulburări cardiace</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie, efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Foarte rare:	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn

¹Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocierie între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacțiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creșterea dozei de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Ifirmacombi. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate sunt inducerea de vărsături și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie

monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism și reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleție de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu este hemodializabil. Nu s-a stabilit proporția în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II și diuretice, codul ATC: C09DA04.

Mecanism de acțiune

Ifirmacombi este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatice de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron. Concentrațiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienții fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și, care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienții insuficient controlați terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puțin 6,1 mm Hg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale

sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mm Hg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienți) sugerează că pacienții care nu sunt controlați terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La acești pacienți, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 și, respectiv, 8,3 mm Hg).

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3-6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mm Hg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferența dintre efectul înaintea dozei următoare și efectul maxim al Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare și efectul maxim, măsurate cu un manșon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% și 76% pentru Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, respectiv Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim și sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiții de siguranță și eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienții care nu sunt suficient controlați terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1-2 săptămâni de tratament și este maxim la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menținut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru Ifirmacombi, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidențiat nici pentru irbesartan și nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Răspunsul la Ifirmacombi nu depinde de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienților de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienților de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța asocierii irbesartan și hidroclorotiazidă ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani și numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienți au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie și afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina

pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanți.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienți a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci și șapte la sută (47,2%) dintre pacienții tratați cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie ($p = 0,0005$). În fiecare grup de tratament, media valorilor inițiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă și de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan ($p < 0,0001$).

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețelă.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii majore, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiul global privind administrarea continuă a telmisartan în monoterapie și în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Nefropatia diabetică Veterans Affairs)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu privind aliskiren administrat pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, utilizând criterii de evaluare finale cardiovasculare și privind afectarea renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesele din cauze cardiovasculare și accident vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) fiind raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constatat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a

indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Absorbție

Irbesartanul și hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală și nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de Ifirmacombi, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60-80%, iar a hidroclorotiazidei de 50-80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea Ifirmacombi. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă apare după 1,5-2 ore pentru irbesartan și după 1-2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție al irbesartanului este de 53-93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatică, iar volumul aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică liniară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157-176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC și C_{max} ale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecții mai vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele mai vârstnice. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 și 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidențiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală.

Cel puțin 61% din doza orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică și se excretă prin laptele matern.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creștere de până la 21 de ore a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt semnificativ modificați. Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om. Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuță *Macacus*;
- scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolanii la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Nu s-a evidențiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potențialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile

non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan efectuate la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

În câteva modele experimentale s-au găsit dovezi echivoce pentru un efect genotoxic sau carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol
Hidroxipropilceluloză
Hidroxipropilceluloză cu substituție joasă
Amidon glicolat de sodiu
Talc
Macrogol 6000
Ulei de ricin hidrogenat

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

Film

Alcool polivinil
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Film

Alcool polivinil
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu): cutie cu 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
EU/1/11/673/009-016

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru

Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință ale Uniunii (lista EURD), prevăzute la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE, precum, cu toate actualizările ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
Ifirmacombi 300 mg/25 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ifirmacombi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ifirmacombi
3. Cum să luați Ifirmacombi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ifirmacombi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ifirmacombi și pentru ce se utilizează

Ifirmacombi este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II.

Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din Ifirmacombi acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

Ifirmacombi este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ifirmacombi

Nu luați Ifirmacombi

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Ifirmacombi la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului sau rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**

- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**
- dacă aveți diabet zaharat sau funcție renală afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ifirmacombi, **adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**, sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați Ifirmacombi.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea Ifirmacombi, solicitați imediat asistență medicală.
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu utilizați Ifirmacombi”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Ifirmacombi nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în Ifirmacombi)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă aveți o **scădere a vederii sau durere oculară**. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau o creștere a presiunii la nivelul ochiului (glaucom), care poate apărea în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la

administrarea Ifirmacombi. Dacă nu este tratată, aceasta poate duce la pierderea permanentă a vederii. Factorii de risc pentru apariția acesteia pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau penicilină. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu Ifirmacombi și să solicitați asistență medicală.

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii și adolescenți

Ifirmacombi nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (sub 18 ani).

Ifirmacombi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în Ifirmacombi pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu Ifirmacombi fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

- Dacă luați inhibitor ECA sau aliskiren (vezi punctul „Nu utilizați Ifirmacombi” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
- carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau rășini de tip colestiramină și colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

Ifirmacombi împreună cu alimente și băuturi

Ifirmacombi se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în Ifirmacombi, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețeală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Ifirmacombi înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Ifirmacombi. Ifirmacombi nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Ifirmacombi nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul Ifirmacombi să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ifirmacombi conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică poate fi considerat "fără sodiu".

3. Cum să luați Ifirmacombi

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozaj pentru Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Doza recomandată de Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg este de un comprimat pe zi. De obicei, Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Ifirmacombi.

Dacă această doză nu determină scăderea tensiunii arteriale conform necesității, medicul dumneavoastră vă poate prescrie Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dozaj pentru Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Doza recomandată de Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg este de un comprimat pe zi. De obicei, Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Ifirmacombi.

Dacă această doză nu determină scăderea tensiunii arteriale conform necesității, medicul dumneavoastră vă poate prescrie Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dozaj pentru Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Doza recomandată de Ifirmacombi 300 mg/25 mg este de un comprimat pe zi. Această doză nu trebuie depășită. De obicei, Ifirmacombi 300 mg/25 mg vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu Ifirmacombi.

Dacă această doză nu determină scăderea tensiunii arteriale conform necesității, medicul dumneavoastră vă poate prescrie tratament suplimentar.

Mod de administrare

Ifirmacombi se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Ifirmacombi cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Ifirmacombi până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult Ifirmacombi decât trebuie

Dacă ați luat din greșală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii nu trebuie să folosească Ifirmacombi

Ifirmacombi nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Ifirmacombi

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate determina reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați Ifirmacombi și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu Ifirmacombi au fost:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatinkinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane)

- detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a asocierii irbesartan și hidroclorotiazidă

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Ifirmacombi. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt:

- dureri de cap
- zgomote în urechi
- tuse
- tulburări ale gustului
- indigestie
- dureri articulare și musculare
- tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor
- creșterea concentrației potasiului în sânge și
- reacții alergice, cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului.
- de asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, de asemenea au fost raportate: durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) și scăderea numărului pachetelor sangine (celule din sânge cu rol esențial în coagularea sângelui) și valori mici ale zahărului în sânge.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei, administrată singură

Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom); pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis); scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețelă și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge; o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ifirmacombi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ifirmacombi

- Substanțele active sunt irbesartan și hidroclorotiazidă.
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg: fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg: fiecare comprimat filmat de conține irbesartan 300 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Ifirmacombi 300 mg/25 mg: fiecare comprimat filmat de conține irbesartan 300 mg (sub formă de clorhidrat de irbesartan) și hidroclorotiazidă 25 mg.
- Celelalte componente sunt:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
manitol, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză cu substituție joasă, amidon glicolat de sodiu, talc, macrogol 6000, ulei de ricin hidrogenat în nucleu, și alcool polivinil, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172) în film. Vezi pct. 2 "Ifirmacombi conține sodiu".

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:
manitol, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză cu substituție joasă, amidon glicolat de sodiu, talc, macrogol 6000, ulei de ricin hidrogenat în nucleu, și alcool polivinil, dioxid de titan (E171), macrogol, talc în film. Vezi pct. 2 "Ifirmacombi conține sodiu".

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:
manitol, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză cu substituție joasă, amidon glicolat de sodiu, talc, macrogol 6000, ulei de ricin hidrogenat în nucleu, și alcool polivinil, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172) în film. Vezi pct. 2 "Ifirmacombi conține sodiu".

Cum arată Ifirmacombi și conținutul ambalajului

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Comprimate filmate (comprimate) de culoare roz deschis, biconvexe, ovale.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Comprimate filmate (comprimate) de culoare albă, biconvexe, de forma unei capsule.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Comprimate filmate (comprimate) de culoare roz deschis, biconvexe, de forma unei capsule.

Sunt disponibile cutii cu blistere cu 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanții

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: +4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>