

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Bledoružová, bikonvexná, oválna filmom obalená tableta.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Biela, bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

Bledoružová, bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná dospelým pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ifirmacombi sa užíva jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Môže sa odporúčať titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo liekom Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným liekom Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže Ifirmacombi podávať spolu s inými antihypertenznými liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5, a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pre obsah hydrochlórtiazidu sa Ifirmacombi neodporúča podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). V tejto skupine pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Ifirmacombi nie je indikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania lieku Ifirmacombi (pozri časť 4.3).

Staršia populácia

Starším ľuďom nie je potrebné upravovať dávku lieku Ifirmacombi.

Pediatrická populácia

Ifirmacombi sa neodporúča užívať v pediatrickej populácii, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6).
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.
- Závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Súbežné používanie Ifirmacombi s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia – pacienti s depléciou objemu:

Pri užívaní lieku Ifirmacombi sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím podávania lieku Ifirmacombi.

Stenóza renálnej artérie – renovaskulárna hypertenzia:

Zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s liekom Ifirmacombi, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek:

Ak sa Ifirmacombi užíva u pacientov s poruchou renálnej funkcie, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním lieku Ifirmacombi u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Ifirmacombi sa nesmie užívať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS):

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s liekom Ifirmacombi u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia:

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus:

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzné lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Ifirmacombi.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém:

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu.

U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Ifirmacombi obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov:

U všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varovné príznaky nerovnováhy tekutín

a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri užívaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súbežná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov s nadmernou diurézou, pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou lieku Ifirmacombi je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri zlyhávaní srdca a diabetes mellitus.

U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Ifirmacombi sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súbežnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol obmedziť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom, a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Intestinálny angioedém:

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane irbesartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po prerušení liečby antagonistom receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba irbesartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Lítium:

Neodporúča sa kombinácia lítia s liekom Ifirmacombi (pozri časť 4.5).

Antidopingový test:

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne:

U pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s anamnézou.

Pri užívaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita:

Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa

gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom:

Liečivá sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva nekontrolovaný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsiou. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Ifirmacombi sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, čo je v podstate bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva:

Antihypertenzný účinok lieku Ifirmacombi sa môže zosilniť pri súbežnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s tiazidovými diuretikami alebo bez nich, ak predtým nebola korigovaná objemová deplécia (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskirén alebo inhibítory ACE:

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium:

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa zistilo reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu sa doteraz hlásili veľmi zriedkavo. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní lieku Ifirmacombi môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a lieku Ifirmacombi neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka:

Kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je oslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov inhibujúcich systém renín-angiotenzín, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladiny draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére:

Pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča, ak sa Ifirmacombi podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napr. náprstníkové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky:

Ak sa antagonisty angiotenzínu II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov s existujúcou slabou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä u starších. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväžiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej terapie.

Repaglinid

Irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liečiv. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu:

V klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súbežným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu:

K interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súbežne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k zosilneniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a cholestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Ifirmacombi sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Náprstníkové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik;

Presorické amíny (napr. noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatriémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitá iná skupina diuretik;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu.

Anticholinergiká (napr. atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA)

Použitie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie AIIRA je kontraindikované v druhom a treťom trimestri gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika inhibítorov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Ak nie je liečba AIIRA nevyhnutná, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRA podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRA sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltacka, porucha elektrolytovej rovnováhy a trombocytopénia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie pre riziko zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že Ifirmacombi obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia lieku Ifirmacombi počas dojčenia, Ifirmacombi sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie Ifirmacombi sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Ifirmacombi používa počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky indukujúcej prvé prejavy parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by Ifirmacombi malo vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môže vyskytnúť závrat a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rôzne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (od 37,5 mg/6,25 mg až do 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaní, 29,5 % z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6 %), únava (4,9 %), nauzea/vracanie (1,8 %) a abnormálne močenie (1,4 %). Okrem toho, boli zo skúšaní často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3 %), kreatínkinázy (1,7 %) a kreatinínu (1,1 %).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	časté	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	menej časté	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	menej časté	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrat
	menej časté	ortostatický závrat
	neznáme	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	neznáme	tinitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	neznáme	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	časté	nauzea/vracanie
	menej časté	hnačka
	neznáme	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	časté	abnormálne močenie
	neznáme	porucha funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	menej časté	opuch končatín
	neznáme	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	neznáme	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev</i>	neznáme	začervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	časté	únava
<i>Poruchy imunitného systému</i>	neznáme	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	menej časté	žltáčka
	neznáme	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	menej časté	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný liek sa môžu vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek lieku Ifirmacombi. Tabuľka 2 a 3 nižšie uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách lieku Ifirmacombi.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného **irbesartanu**

<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	neznáme	anémia, trombocytopénia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	menej časté	bolesť na hrudníku
<i>Poruchy imunitného systému</i>	neznáme	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	neznáme	hypoglykémia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	zriedkavé	intestinálny angioedém

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného **hydrochlórtiazidu**

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	neznáme	nerovnováha elektrolytov (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Benigne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ¹
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému</i>	neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka</i>	neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev</i>	neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)
<i>Psychické poruchy</i>	neznáme	depresia, poruchy spánku

¹ Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä poruchy elektrolytov) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania liekom Ifirmacombi. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostať rýchlo náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmernou diurézou. Najčastejšími prejavmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súbežnom užívaní náprstníkových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.
Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA04.

Mechanizmus účinku

Ifirmacombi je kombináciou antagonistu receptorov angiotenzínu II, irbesartanu a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptorov angiotenzínu II (AT₁ podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptormi, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a poklesom draslíka v sére. Súbežné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť úbytok draslíka spôsobený týmito diuretikami. Pri hydrochlórtiazide sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6 – 12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalší pokles diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom

v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolický zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch, systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne závažnou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3 – 6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku lieku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg bol 100 % pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68 % pre Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a 76 % pre Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. 24-hodinový účinok bol pozorovaný bez nadmerného poklesu krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu vedie v porovnaní s placebom k ďalšiemu zníženiu systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1 – 2 týždňov od začiatku liečby s maximálnym účinkom po 6 – 8 týždňov.

V dlhodobých nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu počas jedného roka zachovaný. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci nebola pri Ifirmacombi špecificky skúmaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol skúmaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť lieku Ifirmacombi nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzní pacienti čiernej pleti majú zreteľne nižšiu odpoveď na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súbežne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzný účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a po jednom týždni systematicky titrovaných nahor (pred zhodnotením odpovede na nižšiu dávku) na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58 % mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13 % bolo $\geq$ 65 ročných a 2 % bolo $\geq$ 75 ročných. Dvanásť percent (12 %) bolo diabetických pacientov, 34 % malo hyperlipidémiu a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angína pectoris u 3,5 % zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2 %) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2 % pacientmi užívajúcimi irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6 % a 0 % pacientov a u 2,8 % a 3,1 % pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95% IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne liečivá a pre svoj účinok nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití lieku Ifirmacombi je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60 – 80 % pre irbesartan a 50 – 80 % pre hydrochlórtiazid. Jedlo neovplyvňuje biologickú dostupnosť lieku Ifirmacombi. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5 – 2 hodinách pre irbesartan a po 1 – 2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96 % so zanedbateľnou väzbou na krvné bunky. Distribučný objem irbesartanu je 53 – 93 litrov. 68 % hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávkach nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157 – 176 a 3,0 – 3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11 – 15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začatia dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná akumulácia irbesartanu v plazme (< 20 %). V štúdiu bola u žien s hypertenziou zistená o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a kumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších osôb (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladými (18 – 40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších ľudí nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5 – 15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80 – 85 % cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6 %). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní ^{14}C značeného irbesartanu sa približne 20 % rádioaktivity zistilo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2 % dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61 % perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi so závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid po perorálnom podaní sa hodnotila na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické použitie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlórtiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež pozorovali pri jednotlivých liečivách samostatne a/alebo sekundárne súviseli s poklesom krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu so systémom renín-angiotenzín;
- mierny pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesťmesačnej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlórtiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlórtiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- poklesu draslíka v sére spôsobeného hydrochlórtiazidom sa čiastočne predišlo, ak sa hydrochlórtiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov je pravdepodobne následkom farmakologických účinkov irbesartanu (odstránenie inhibície uvoľňovania renínu vyvolanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pri použití terapeutických dávok irbesartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa pri potkanoch nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlórtiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlórtiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlórtiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k poklesu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlórtiazid

V niektorých experimentálnych modeloch sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Manitol
Hyprolóza
Hyprolóza, čiastočne substituovaná
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Mastenec
Makrogol 6000
Ricínový olej, hydrogenovaný

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

Filmový obal:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Ifirmacombi: 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Filmový obal:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
EU/1/11/673/017-024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. novembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/673/001 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/002 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/003 (30 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/004 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/11/673/006 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/007 (90 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/008 (98 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/673/009 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/010 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/011 (30 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/012 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/11/673/014 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/015 (90 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/016 (98 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) a 25 mg hydrochlórtiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/673/017 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/018 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/019 (30 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/020 (56 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 filmom obalená tableta)
EU/1/11/673/022 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/023 (90 filmom obalených tabliet)
EU/1/11/673/024 (98 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ifirmacombi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ifirmacombi
3. Ako užívať Ifirmacombi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ifirmacombi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ifirmacombi a na čo sa používa

Ifirmacombi je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu.

Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach, a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan blokuje naviazanie angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlórtiazid patrí do skupiny liečiv nazývaných tiazidové diuretiká, ktoré zvyšujú vylučovanie moču, a tým znižujú krvný tlak.

Tieto dve účinné zložky lieku Ifirmacombi pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, ako keby boli podávané samostatne.

Ifirmacombi sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku, ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ifirmacombi

Neužívajte Ifirmacombi

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfónamidových derivátov,
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu lieku Ifirmacombi na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo).
- ak máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**,
- ak máte **ťažkosti s močením**,
- ak váš lekár zistí, že máte **trvale vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**,
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ifirmacombi, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**,
- ak máte **problémy s obličkami** alebo máte **transplantovanú obličku**,
- ak máte **problémy so srdcom**,
- ak máte **problémy s pečeňou**,
- ak máte **cukrovku** (diabetes),
- ak máte **nízkú hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, začervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku,
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE),
- ak máte **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku),
- ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé užívanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Ifirmacombi si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi,
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Ifirmacombi vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
 - aliskirén.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napr. draslíka) v krvi.

Ak sa u vás po užití lieku Ifirmacombi vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojevoľne neprerušujte liečbu Ifirmacombi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Ifirmacombi“.

Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Ifirmacombi sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- ak ste na **diéte s nízkym obsahom soli**,
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nevoľnosť, vracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v lieku Ifirmacombi),
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne,
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**,
- ak máte **zmeny zraku alebo bolesť v jednom alebo v oboch očiach** počas užívania Ifirmacombi. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo prejavom toho, že sa u vás rozvíja glaukóm, zvýšený tlak v oku/očiach a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od užitia Ifirmacombi. Ak sa neliečia, môžu viesť až k trvalej strate zraku. Ak ste už v minulosti mali alergickú reakciu na penicilín alebo sulfónamid, môžete mať vyššie riziko, že sa u vás rozvinie táto porucha zraku. Liečbu liekom Ifirmacombi musíte ukončiť a vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Deti a dospievajúci

Ifirmacombi sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a Ifirmacombi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v lieku Ifirmacombi ovplyvňujú účinok iných liekov. Lieky obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Ifirmacombi bez prísneho lekárskeho dohľadu.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

- Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Ifirmacombi“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať krvné testy, ak užívate:

- doplnky draslíka,
- náhrady soli obsahujúce draslík,
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie),
- niektoré laxatíva (preháňadlá),
- lieky na liečbu dny,
- liečebné doplnky vitamínu D,
- lieky na kontrolu srdcového rytmu,
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid, alebo inzulín),
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo cholestyramín a cholestipolové živice na zníženie cholesterolu v krvi, je tiež dôležité povedať to vášmu lekárovi.

Ifirmacombi a jedlo, nápoje a alkohol

Ifirmacombi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na zložku hydrochlórtiazidu v lieku Ifirmacombi zosilnený pocit závratu pri vstávaní, hlavne pri vstávaní zo sedu.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám zvyčajne poradí prestať užívať liek Ifirmacombi predtým, ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a odporučí vám iný liek namiesto Ifirmacombi. Ifirmacombi sa neodporúča užívať počas tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Ifirmacombi sa neodporúča pre dojčiace matky a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ifirmacombi pravdepodobne nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Ifirmacombi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ifirmacombi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Odporúčaná dávka Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg je jedna tableta denne.

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg vám lekár zvyčajne predpíše, ak vám predchádzajúca liečba dostatočne neznížila krvný tlak. Lekár vás poučí, ako uskutočniť zmenu z predchádzajúcej liečby na Ifirmacombi.

Ak vám táto dávka nezníži dostatočne krvný tlak, lekár vám môže predpísať Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dávkovanie Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Odporúčaná dávka Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg je jedna tableta denne.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg vám lekár zvyčajne predpíše, ak vám predchádzajúca liečba dostatočne neznížila krvný tlak. Lekár vás poučí, ako uskutočniť zmenu z predchádzajúcej liečby na Ifirmacombi.

Ak vám táto dávka nezníži dostatočne krvný tlak, lekár vám môže predpísať Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dávkovanie Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Odporúčaná dávka Ifirmacombi 300 mg/25 mg je jedna tableta denne. Táto dávka sa nemá zvyšovať.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg vám lekár zvyčajne predpíše, ak vám predchádzajúca liečba dostatočne neznížila krvný tlak. Lekár vás poučí, ako uskutočniť zmenu z predchádzajúcej liečby na Ifirmacombi.

Ak vám tento liek dostatočne nezníži krvný tlak, lekár vám predpíše ďalšiu liečbu.

Spôsob podávania

Ifirmacombi sa užíva **perorálne (ústami)**. Tablety prehltnite a zapite dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Ifirmacombi môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať svoju dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní lieku Ifirmacombi, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6 – 8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Ifirmacombi, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Deti nesmú užívať Ifirmacombi

Liek Ifirmacombi nesmú užívať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Ifirmacombi

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Boli hlásené zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj ohraničený opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan.

Ak máte niektorý z hore uvedených príznakov alebo dýchavičnosť, prestaňte užívať Ifirmacombi a ihneď kontaktujte svojho lekára.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených liekom Ifirmacombi boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nauzea (nevoľnosť)/vracanie,
- abnormálne močenie,
- únava,
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy),
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré sú ukazovateľom funkcie svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré sú ukazovateľom funkcie obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- hnačka,
- nízky krvný tlak,
- mdloba,
- rýchle búšenia srdca,
- začervenanie,
- opuchy,
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou),
- krvné testy môžu ukázať pokles hladín draslíka a sodíka v krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od začiatku uvedenia kombinácie irbesartan a hydrochlórtiazid na trh

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené po uvedení Ifirmacombi na trh. Nežiaduce účinky, ktorých častosť výskytu nie je známa, sú:

- bolesť hlavy,
- zvonenie v ušiach,
- kašeľ,
- porucha chuti,
- problémy s trávením,
- bolesť kĺbov a svalov,
- poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek,
- zvýšená hladina draslíka v krvi,
- alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla,
- boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s jednotlivými zložkami kombinácie.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním samotného irbesartanu

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), pokles počtu červených krviniek (anémia – príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), pokles počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb): intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním samotného hydrochlórtiazidu

Rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože); strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltáčka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom); nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; pokles počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), pokles počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí):

akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlórtiazidom môžu narastať s vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ifirmacombi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ifirmacombi obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid.
Každá filmom obalená tableta Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá filmom obalená tableta Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá filmom obalená tableta Ifirmacombi 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan-hydrochlorid) a 25 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
manitol, hyprolóza, čiastočne substituovaná hyprolóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, mastenec, makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový olej v jadre tablety a polyvinylalkohol, oxid

titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) vo filmovej obalovej vrstve. Pozri časť 2 „Ifirmacombi obsahuje sodík“.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

manitol, hyprolóza, čiastočne substituovaná hyprolóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, mastenec, makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový olej v jadre tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec vo filmovej obalovej vrstve. Pozri časť 2 „Ifirmacombi obsahuje sodík“.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

manitol, hyprolóza, čiastočne substituovaná hyprolóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, mastenec, makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový olej v jadre tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) vo filmovej obalovej vrstve. Pozri časť 2 „Ifirmacombi obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Ifirmacombi a obsah balenia

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Bledoružová bikonvexná oválna filmom obalená tableta (tableta).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Biela bikonvexná filmom obalená tableta (tableta) v tvare kapsuly.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Bledoružová bikonvexná filmom obalená tableta (tableta) v tvare kapsuly.

Blistre so 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 a 98 tabletami sú balené v škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 0101 613

España

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

France

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

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.