

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Slabo ružová, bikonvexná, oválna filmom obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ifirmacombi sa užíva jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď 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 hydrochlorotiazidom 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 hydrochlorotiazidu jedenkrát denne.

V prípade potreby sa môže Ifirmacombi podávať spolu s inými antihypertenznými liekmi (pozri časť 4.5).

Špeciálne skupiny pacientov

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Ifirmacombi neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu <30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Ifirmacombi nie je indikovaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy musia používať opatrne. U

pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania lieku Ifirmacombi (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku lieku Ifirmacombi.

Deti a dospievajúci: Ifirmacombi sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát).

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6).

Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.

Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu:

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

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek:

Ak sa Ifirmacombi používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, 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 používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale <60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene:

U pacientov s poškodenými funkciami 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 používaním lieku Ifirmacombi u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia:

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou 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 používať Ifirmacombi.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém:

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

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 hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce 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 používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou lieku Ifirmacombi je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus.

U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Ifirmacombi sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej 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 znížiť 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 prístitných teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

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

Lítium:

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

Antidopingový test:

Hydrochlorotiazid 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním 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. 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 náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní 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 receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva:

Antihypertenzný účinok lieku Ifirmacombi sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretik ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

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 hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretik, 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 (napríklad digitálistové 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 NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu:

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

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu:

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

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

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

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

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

Digitálisové 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 (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciováný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné 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 hydrochlorotiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretik;

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

Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs):

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi 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 Inhibítora Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs 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 lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

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

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

Hydrochlorotiazid:

Skúsenosti s hydrochlorotiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

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

Laktácia:

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs):

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia lieku Ifirmacombi počas dojčenia, Ifirmacombi sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

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).

Hydrochlorotiazid:

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

Fertilita:

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Ifirmacombi mohla ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlorotiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaníach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách 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 spontánných hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaníach.

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 skúšaníach 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	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neznáme	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	nauzea/zvracanie
	Menej časté	hnačka
	Neznáme	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Časté	abnormálne močenie
	Menej časté	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva</i>	Neznáme	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	únavy
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Neznáme	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Neznáme	hepatitída, abnormálna pečeneňová funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako “neznáme”

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

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	bolesť na hrudníku
---	-------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<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
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	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, reaktívacia 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

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

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 symptómov. 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 dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

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

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT₁ podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptorom, 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.

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

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie 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 hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické 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 hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou 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 hydrochlorotiazidom 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 liek Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a 76% liek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia 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 hydrochlorotiazidu, prídanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich naväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Ifirmacombi nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom 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, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzný účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP \geq 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívnekontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivito buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 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% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina 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% pacientov užívajúcich 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/hydrochlorotiazid 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití lieku Ifirmacombi je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava 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 hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke 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 po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (<20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a Cmax boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

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 irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou 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 hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením 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 s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutického dávky irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid 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 týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu 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 napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu 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 spôsoboval 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

reprodukcii 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 subkutánný 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.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

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

Filmový obal:

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/hliník/PVC//hliník): 14, 28, 30, 56, 56x1, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný 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

EU/1/11/673/001-008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

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

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela, bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ifirmacombi sa užíva jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď 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 hydrochlorotiazidom 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 hydrochlorotiazidu jedenkrát denne.

V prípade potreby sa môže Ifirmacombi podávať spolu s inými antihypertenznými liekmi (pozri časť 4.5).

Špeciálne skupiny pacientov

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Ifirmacombi neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu <30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Ifirmacombi nie je indikovaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy musia používať opatrne. U

pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania lieku Ifirmacombi (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku lieku Ifirmacombi.

Deti a dospievajúci: Ifirmacombi sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát).

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6).

Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.

Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu:

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

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek:

Ak sa Ifirmacombi používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, 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 používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale <60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene:

U pacientov s poškodenými funkciami 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 používaním lieku Ifirmacombi u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia:

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou 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 používať Ifirmacombi.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém:

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

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 hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce 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 používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou lieku Ifirmacombi je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus.

U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Ifirmacombi sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej 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 znížiť 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 prístítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

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

Lítium:

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

Antidopingový test:

Hydrochlorotiazid 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním 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. 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 náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní 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 receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva:

Antihypertenzný účinok lieku Ifirmacombi sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretik ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

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 hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretik, 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 (napríklad digitálistové 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 NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu:

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

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu:

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

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

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

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

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

Digitálisové 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 (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciováný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné 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 hydrochlorotiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretik;

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

Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs):

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi 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 Inhibítora Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs 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 lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

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

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

Hydrochlorotiazid:

Skúsenosti s hydrochlorotiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

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

Laktácia:

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs):

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia lieku Ifirmacombi počas dojčenia, Ifirmacombi sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

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).

Hydrochlorotiazid:

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

Fertilita:

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Ifirmacombi mohla ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlorotiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách 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 skúšaniach.

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 skúšaniach 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	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neznáme	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	nauzea/zvracanie
	Menej časté	hnačka
	Neznáme	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Časté	abnormálne močenie
	Menej časté	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva</i>	Neznáme	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	únavy
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Neznáme	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Neznáme	hepatitída, abnormálna pečeneňová funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako “neznáme”

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

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

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	bolesť na hrudníku
---	-------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného **hydrochlorotiazidu**

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<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
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie 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

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

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 symptómov. 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 dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

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

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT₁ podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptorom, 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.

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

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie 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 hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické 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 hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou 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 hydrochlorotiazidom 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 liek Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a 76% liek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia 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 hydrochlorotiazidu, prídanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich naväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Ifirmacombi nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom 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, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzný účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP \geq 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívnekontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivito buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 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% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina 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% pacientov užívajúcich 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/hydrochlorotiazid 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití lieku Ifirmacombi je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava 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 hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke 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 po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (<20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a Cmax boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

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 irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou 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 hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením 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 s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzinom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutického dávky irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid 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 týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu 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 napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu 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

reprodukciiu 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 subkutánný 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.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

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

Filmový obal:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/hliník/PVC//hliník): 14, 28, 30, 56, 56x1, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný 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

EU/1/11/673/009-016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

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

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) 25 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Slabo ružová, bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ifirmacombi sa užíva jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď 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 hydrochlorotiazidom 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 hydrochlorotiazidu jedenkrát denne.

V prípade potreby sa môže Ifirmacombi podávať spolu s inými antihypertenznými liekmi (pozri časť 4.5).

Špeciálne skupiny pacientov

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Ifirmacombi neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu <30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Ifirmacombi nie je indikovaná u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy musia používať opatrne. U

pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania lieku Ifirmacombi (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku lieku Ifirmacombi.

Deti a dospievajúci: Ifirmacombi sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát).

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6).

Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).

Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.

Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu:

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

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek:

Ak sa Ifirmacombi používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, 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 používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale <60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene:

U pacientov s poškodenými funkciami 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 používaním lieku Ifirmacombi u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia:

Tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou 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 používať Ifirmacombi.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém:

Liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

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 hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce 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 používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou lieku Ifirmacombi je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus.

U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Ifirmacombi sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej 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 znížiť 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 prístitných teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

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

Lítium:

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

Antidopingový test:

Hydrochlorotiazid 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním 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. 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 náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní 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 receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva:

Antihypertenzný účinok lieku Ifirmacombi sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretik ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

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 hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretik, 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 (napríklad digitálistové 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 NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu:

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

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu:

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

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

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

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

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

Digitálisové 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 (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciováný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné 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 hydrochlorotiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretik;

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

Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs):

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi 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 Inhibítora Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs 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 lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

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

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

Hydrochlorotiazid:

Skúsenosti s hydrochlorotiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltáčka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

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

Laktácia:

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs):

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia lieku Ifirmacombi počas dojčenia, Ifirmacombi sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

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).

Hydrochlorotiazid:

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

Fertilita:

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

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Ifirmacombi mohla ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlorotiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovínového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatíninu (1,1%).

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

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 skúšaniach a spontánne hlásenia*

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Časté	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatíninu 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 labirintu</i>	Neznáme	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neznáme	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	nauzea/zvracanie
	Menej časté	hnačka
	Neznáme	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Časté	abnormálne močenie
	Menej časté	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva</i>	Neznáme	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	sčervenanie
<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>	Neznáme	hepatitída, abnormálna pečeneňová funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako “neznáme”

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

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

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	bolesť na hrudníku
---	-------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného **hydrochlorotiazidu**

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<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
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	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

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

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 symptómov. 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 dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

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

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT₁ podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptorom, 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.

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

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie 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 hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické 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 hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou 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 hydrochlorotiazidom 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 liek Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a 76% liek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia 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 hydrochlorotiazidu, prídanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich naväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Ifirmacombi nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom 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, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzný účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP \geq 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívnekontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivito buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 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% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina 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% pacientov užívajúcich 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/hydrochlorotiazid 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití lieku Ifirmacombi je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava 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 hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke 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 po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (<20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ¹⁴C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ¹⁴C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou 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 hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením 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 s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokádou inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzinom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid 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 týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu 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 napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu 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 spôsoboval 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

reprodukcii 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.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

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

Filmový obal:

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/hliník/PVC//hliník):14, 28, 30, 56, 56x1, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný 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

EU/1/11/673/017-024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

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

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU 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 používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ktorý je predložený v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

PSUR

PSURy budú predkladané podľa schémy predkladania PSURov originálneho lieku.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

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/Hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKNUTÝCH, 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

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tablety
Irbesartan/Hydrochlorotiazid

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/Hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKNUTÝCH, 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

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tablety
Irbesartan/Hydrochlorotiazid

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/25 mg filmom obalené tablety
Irbesartan/Hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKNUTÝCH, 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

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tablety
Irbesartan/Hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

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/Hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Ifirmacombi a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Ifirmacombi
3. Ako užívať Ifirmacombi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ifirmacombi
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IFIRMACOMBI A NA ČO SA POUŽÍVA

Ifirmacombi je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlorotiazidu.

Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty 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 zabraňuje naviazaniu angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

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

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

2. SKÔR AKO UŽIJETE IFIRMACOMBI

Neužívajte Ifirmacombi

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Ifirmacombi
- keď ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlorotiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu lieku Ifirmacombi na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo.)
- keď máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- keď máte **ťažkosti s močením**
- keď Váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**.

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

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku Ifirmacombi

Povedzte Vášmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- keď máte **srdcové ťažkosti**
- keď máte **problémy s pečeňou**
- keď máte **cukrovku**
- keď máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- keď trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku).

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Ifirmacombi sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- keď držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- keď máte príznaky ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (obsiahnutého v lieku Ifirmacombi)
- keď máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- keď **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**

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

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlorotiazid obsiahnutý v lieku Ifirmacombi majú účinok na iné lieky. Lieky obsahujúce lítium sa nesmú užívať s liekom Ifirmacombi bez prísneho lekárskeho dozoru.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky 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 kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať to Vášmu lekárovi.

Užívanie lieku Ifirmacombi s jedlom a nápojmi

Ifirmacombi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlorotiazid obsiahnutý v lieku Ifirmacombi zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať liek Ifirmacombi predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto lieku Ifirmacombi. Ifirmacombi sa neodporúča užívať počas tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Ifirmacombi sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ifirmacombi má nepravdepodobný účinok 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 tieto ťažkosti, povedzte to Vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ IFIRMACOMBI

Vždy užívajte liek Ifirmacombi presne ako Vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Zvyčajná dávka lieku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg je jedna tableta denne. Liek Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu liekom Ifirmacombi.

Ak Vám táto dávka nepomôže dostatočne znížiť Váš krvný tlak, lekár Vám môže predpísať liek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dávkovanie Ifirmacombi 300mg/12,5 mg

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

Liek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu liekom Ifirmacombi.

Ak Vám táto dávka nepomôže dostatočne znížiť Váš krvný tlak, lekár Vám môže predpísať liek Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dávkovanie Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Zvyčajná dávka lieku Ifirmacombi 300 mg/25 mg je jedna tableta denne. Táto dávka by sa nemala zvyšovať.

Liek Ifirmacombi 300 mg/25 mg Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu liekom Ifirmacombi.

Ak Vám tento liek dostatočne nezniží Váš krvný tlak, lekár Vám poskytne dodatočnú liečbu.

Spôsob podávania

Ifirmacombi sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety prehltnite a zapite dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Liek Ifirmacombi môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať Vašu 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 lieku Ifirmacombi, ako máte

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

Deti nesmú používať liek Ifirmacombi

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

Ak zabudnete užiť liek Ifirmacombi

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

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

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

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

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov používajúcich irbesartan.

Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, prestaňte používať liek Ifirmacombi a ihneď kontaktujte svojho lekára.

Vedľajšie účinky sú rozdelené do nasledovných skupín podľa častosti výskytu:

Veľmi časté	Postihujú viac ako 1 používateľa z 10
Časté	Postihujú 1 až 10 používateľov zo 100
Menej časté	Postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000
Zriedkavé	Postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000
Veľmi zriedkavé	Postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000
Neznáme	z dostupných údajov

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

Časté vedľajšie účinky

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

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

Menej časté vedľajšie účinky

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo Vašej krvi.

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

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

Častosť výskytu týchto účinkov nie je známa. Tieto vedľajšie účinky sú:

- bolesť hlavy
- zvonenie v ušiach
- kašeľ
- porucha chuti
- ťažkosti s trávením
- bolesť kĺbov a svalov
- poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek
- zvýšená hladina draslíka vo Vašej krvi
- alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla.

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov hlásená aj bolesť na hrudníku.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlorotiazidu samostatne

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; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie 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.

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlorotiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlorotiazidu.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IFIRMACOMBI

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Ifirmacombi obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlorotiazid.
Každá filmom obalená tableta lieku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá filmom obalená tableta lieku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá filmom obalená tableta lieku Ifirmacombi 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu (ako irbesartan hydrochloridu) a 25 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg
manitol, hyprolóza, čiastočne substituovaná hyprolóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, mastenec, makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový ole v jadre tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) vo filmovej obalovej vrstve.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg
manitol, hyprolóza, čiastočne substituovaná hyprolóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, mastenec, makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový ole v jadre tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec vo filmovej obalovej vrstve.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg
manitol, hyprolóza, čiastočne substituovaná hyprolóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, mastenec, makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový ole v jadre tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) vo filmovej obalovej vrstve.

Ako vyzerá Ifirmacombi a obsah balenia

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Slabo ružová, 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

Slabo ružová, bikonvexná filmom obalená tableta (tableta) v tvare kapsuly.

Blistre so 14, 28, 30, 56, 56x1, 84, 90 a 98 tabletami sú balené v škatuľkách.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

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, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

Ireland

KRKA Pharma Dublin Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 39 069448827

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 855

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 32 3 321 63 52 (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, 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 Sverige AB

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

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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