

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg potahované tablety
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety
Ifirmacombi 300 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 150 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum) a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg potahované tablety

Světle růžové bikonvexní oválné potahované tablety.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety

Bílé bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg potahované tablety

Světle růžové bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Ifirmacombi se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním přípravku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují. Je-li to nutné, lze Ifirmacombi podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se Ifirmacombi nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek Ifirmacombi není indikován pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů s poruchou funkce jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku Ifirmacombi nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Ifirmacombi.

Pediatrická populace

Ifirmacombi není doporučen pro podávání dětem a mladistvým, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalemie), hyperkalcemie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku Ifirmacombi s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií:

Ifirmacombi vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo

zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem Ifirmacombi.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze:

U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II. Tento účinek není u přípravku Ifirmacombi doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin:

Je-li Ifirmacombi podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru.

S podáváním přípravku Ifirmacombi pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. Ifirmacombi se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce jater:

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku Ifirmacombi pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie:

U pacientů se stenózou aortální chlopně, dvoječipé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus:

Pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotenzinového systému. Podávání přípravku Ifirmacombi se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky:

Thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykémii, zejména u diabetických pacientů.

U pacientů léčených inzulínem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukózy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku Ifirmacombi, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů:

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea nebo zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku Ifirmacombi může naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetes mellitus.

U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku Ifirmacombi s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku.

Deficit chloridů bývá obvykle mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyroidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčiku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Lithium:

Kombinace lithia a přípravku Ifirmacombi se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy:

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně:

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzin II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství:

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit

jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Efuze cévnatky, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu:

Sulfonamidy nebo sulfonamidové deriváty mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k efuzi cévnatky s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu uzavřeného úhlu. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu uzavřeného úhlu. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti nebo bolest oka a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom uzavřeného úhlu vede k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení přípravku. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Mezi rizikové faktory vzniku akutního glaukomu uzavřeného úhlu může patřit alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Ifirmacombi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva:

Antihypertenzní účinek přípravku Ifirmacombi může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE:

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium:

Při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku Ifirmacombi. Kombinace lithia a přípravku Ifirmacombi není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku:

Ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotenzinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku:

Pokud je přípravek Ifirmacombi podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky:

Jsou-li antagonisté angiotenzinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Repaglinid:

Irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány souběžně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu:

V klinických studiích není farmakokinetika irbesartanu ovlivněna hydrochlorothiazidem. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu:

K interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulíny): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Cholestyraminové a kolestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměníčů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. Přípravek Ifirmacombi se má užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalemie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalemie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, může být nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na alopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a podle toho je nutno upravit dávkování vápníku;

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, methotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRA), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRA není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde

o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRA musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRA během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení fetoplacentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že Ifirmacombi obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Ifirmacombi během kojení, Ifirmacombi se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do lidského mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání Ifirmacombi v období kojení se nedoporučuje. Pokud se Ifirmacombi během kojení užívá, mají být dávky co nejnižší.

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by přípravek Ifirmacombi ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5 % pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6 %), únava (4,9 %), nauzea/zvracení (1,8 %) a abnormální močení (1,4 %). Navíc byl ve studiích také často pozorován zvýšený obsah močovinnového dusíku v krvi (BUN) (2,3 %), kreatinínázy (1,7 %) a kreatininu (1,1 %).

Tabulka č. 1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č. 1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení

<i>Výšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN (blood urea nitrogen), kreatininu a kreatinínázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	artralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalemie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Méně časté:	žloutenka
	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy reprodukčního systému a prsu: Méně časté: sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími účinky přípravku Ifirmacombi. Tabulky č. 2 a č. 3, viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku Ifirmacombi.

Tabulka č. 2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného **irbesartanu**

<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	anémie, trombocytopenie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hypoglykemie

Tabulka č. 3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného **hydrochlorothiazidu**

<i>Vyšetření:</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalemie a hyponatremie, viz bod 4.4), hyperurikemie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů):</i>	Není známo:	nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) ¹
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropenie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění, efuze cévnatky, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Velmi vzácné:	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická

<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Není známo:	žloutenka) deprese, poruchy spánku
-------------------------------	-------------	---------------------------------------

¹ Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem Ifirmacombi. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalemie může vyvolat svalové spasmy a/nebo zhoršit srdeční arytmie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA04.

Mechanismus účinku

Ifirmacombi je kombinací antagonisty receptoru pro angiotenzin II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotenzin II (subtyp AT1). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotenzinu II zprostředkované AT1 receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotenzinu II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotenzin II (AT1) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotenzinu II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející

angiotenzin II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání bloádou renin-angiotenzin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mm Hg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěv v ordinaci dosahoval u přípravku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u přípravku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76 % maximálního účinku. Tento 24hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl krevní tlak dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku Ifirmacombi nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na přípravek Ifirmacombi není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou

dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost podávání kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku vsedě (*SeDBP*) ≥ 110 mm Hg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58 % mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12 %) pacientů byli diabetici, 34 % mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5 % účastníků.

Primárním cílem studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl *SeDBP* stanoven (*SeDBP* < 90 mm Hg). Čtyřicet sedm procent (47,2 %) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo *SeDBP* v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mm Hg ve srovnání s 33,2 % pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 172/113 mm Hg v každé léčené skupině a po pěti týdnech byl pokles *SeSBP/SeDBP* 30,8/24,0 mm Hg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mm Hg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a frekvence incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0 % pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1 % pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25,000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání ovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku Ifirmacombi činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 – 80 % a hydrochlorothiazidu 50 – 80 %. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku Ifirmacombi vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 – 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20 %). V jedné studii byly u hypertoniků zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně neliší. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 – 85 % radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ¹⁴C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid

Potenciální toxicita kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po perorálním podání byla hodnocena na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné toxikologické nálezy relevantní k terapeutickému použití u člověka. Následující změny, pozorované na potkanech a makacích, kterým byla podávána kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid v dávkách 10/10 a 90/90 mg/kg/den, byly rovněž zaznamenány při podávání jednoho z léčivých přípravků samostatně a/nebo byly důsledkem poklesu krevního tlaku (žádné signifikantní toxikologické interakce nebyly pozorovány):

- změny na ledvinách, charakterizované mírným vzestupem sérové urey a kreatininu a hyperplazie/hypertrofiie juxtaglomerulárního aparátu, které jsou přímým důsledkem interakce irbesartanu s renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem.
- mírný pokles v hodnotách erytrocytů (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit).
- barevné změny žaludku, vředy a ložiskové nekrózy žaludeční sliznice byly pozorovány u několika potkanů v šestiměsíční toxikologické studii s irbesartanem v dávce 90 mg/kg/den, hydrochlorothiazidem v dávce 90 mg/kg/den a kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid v dávce 10/10 mg/kg/den. U makaků tyto změny pozorovány nebyly.
- pokles draslíku v séru způsobený hydrochlorothiazidem. Tomuto poklesu se částečně zabránilo podáváním v kombinaci s irbesartanem.

Většina výše uvedených účinků je zjevně důsledkem farmakologické aktivity irbesartanu (blokáda angiotenzinem II indukované inhibice uvolňování reninu se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytuje se rovněž u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Nezdá se, že by tyto nálezy byly relevantní pro terapeutické použití kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid u člověka.

Při podávání kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné důkazy o negativním vlivu samostatně podávaného irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu na fertilitu zvířat nebo lidí, nebyly příslušné studie pro kombinaci na zvířatech prováděny. Nicméně je známo, že jiný antagonist angiotenzinu II ovlivňuje při podávání zvířatům v monoterapii parametry fertility. Obdobné výsledky byly nalezeny u této látky i při podávání v nižších dávkách v kombinaci s hydrochlorothiazidem.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech

hodnocen.

Irbesartan

Při použití klinicky relevantních dávek nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo ovlivnění cílových orgánů. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/den u potkanů a ≥ 100 mg/kg/den u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (erythrocyty, hemoglobin, hematokrit). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/den) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, který způsobil snížení renální perfúze.

Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg/den, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg/den). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by při terapeutickém dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných pánviček, hydroureter a podkožní edémy) u fetů potkanů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly nalezeny nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol
Hyprolosa
Částečně substituovaná hyprolosa
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Mastek
Makrogol 6000
Hydrogenovaný ricinový olej

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg potahované tablety

Potah tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety

Potah tablety:

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 a 98 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg potahované tablety

EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety

EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg potahované tablety

EU/1/11/673/017-024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. března 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 150 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/673/001 (14 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/002 (28 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/003 (30 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/004 (56 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/11/673/006 (84 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/007 (90 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/008 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum)
a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/673/009 (14 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/010 (28 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/011 (30 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/012 (56 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/11/673/014 (84 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/015 (90 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/016 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg potahované tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum)
a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/673/017 (14 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/018 (28 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/019 (30 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/020 (56 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/11/673/022 (84 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/023 (90 potahovaných tablet)
EU/1/11/673/024 (98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tablety
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg potahované tablety

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg potahované tablety

Ifirmacombi 300 mg/25 mg potahované tablety

irbesartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ifirmacombi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ifirmacombi užívat
3. Jak se přípravek Ifirmacombi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ifirmacombi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ifirmacombi a k čemu se používá

Přípravek Ifirmacombi je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu. Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotenzin II. Angiotenzin II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotenzinu II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží. Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku. Obě léčivé látky v přípravku Ifirmacombi působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

Přípravek Ifirmacombi se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ifirmacombi užívat

Neužívejte přípravek Ifirmacombi

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste **alergický(á)** na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Ifirmacombi v časném těhotenství – viz bod „Těhotenství“)
- jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Vás lékař zjistí, že máte **trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi**
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ifirmacombi se **porad'te se svým lékařem** a také pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:

- jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- jestliže máte **problémy se srdcem**
- jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- pokud se u vás objeví **nízká hladina cukru v krvi** (příznaky mohou zahrnovat pocení, slabost, hlad, závrať, třes, bolest hlavy, zrudnutí nebo zblednutí, necitlivost, zrychlené bušení srdce), zvláště pokud se léčíte s cukrovkou
- jestliže máte **lupus erythematodes** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)
- jestliže jste prodělal(a) rakovinu kůže nebo se Vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku Ifirmacombi si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku Ifirmacombi objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Ifirmacombi“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (**nebo můžete být**) těhotná. Podávání přípravku Ifirmacombi se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení** nebo **nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku Ifirmacombi)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže **máte podstoupit jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**
- pokud pociťujete **změny vidění nebo bolest v jednom nebo obou očích** během užívání přípravku Ifirmacombi. Může jít o příznak prosáknutí cévnatky nebo o příznak vyvíjejícího se glaukomu (zelený zákal), zvýšeného tlaku v očích, a může k němu dojít během hodin až týdnů po použití přípravku Ifirmacombi. Bez léčby může dojít k trvalé ztrátě zraku. Jestliže jste v minulosti měl(a) alergii na penicilin nebo sulfonamidy, můžete být ve zvýšeném riziku. Musíte přerušit léčbu přípravkem Ifirmacombi a vyhledat lékařskou péči.

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Děti a dospívající

Přípravek Ifirmacombi by neměly užívat děti a dospívající (mladší 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Ifirmacombi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době nebo o lécích, které možná budete užívat.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku Ifirmacombi, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem Ifirmacombi bez přímého dohledu svého lékaře.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Ifirmacombi“ a „Upozornění a opatření“).

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky jako repaglinid nebo inzulin)
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, a léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti, léky používané při zánětu kloubů nebo kolestyraminové a kolestipolové pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

Přípravek Ifirmacombi s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Ifirmacombi se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku Ifirmacombi zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste přestala užívat přípravek Ifirmacombi dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a doporučí Vám užívání jiného léku místo přípravku Ifirmacombi. Podávání přípravku Ifirmacombi se během těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Přípravek Ifirmacombi se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Ifirmacombi ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud máte tyto projevy, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Ifirmacombi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ifirmacombi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování přípravku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Doporučená dávka přípravku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg je jedna tableta denně. Přípravek Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na přípravek Ifirmacombi.

Pokud tato dávka dostatečně nesníží Váš krevní tlak, může Vám lékař předepsat přípravek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Dávkování přípravku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Doporučená dávka přípravku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg je jedna tableta denně.

Přípravek Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na přípravek Ifirmacombi.

Pokud tato dávka dostatečně nesníží Váš krevní tlak, může Vám lékař předepsat přípravek Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dávkování přípravku Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Obvyklá dávka přípravku Ifirmacombi 300 mg/25 mg je jedna tableta denně. Tato dávka se nesmí zvyšovat. Přípravek Ifirmacombi 300 mg/25 mg se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na přípravek Ifirmacombi.

Pokud tato dávka dostatečně nesníží Váš krevní tlak, může Vám lékař předepsat další (doplňkovou) léčbu.

Způsob podání

Přípravek Ifirmacombi je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek Ifirmacombi můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Ifirmacombi pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ifirmacombi, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti nemají užívat přípravek Ifirmacombi

Přípravek Ifirmacombi nemají užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkně dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ifirmacombi

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užíjte další dávku zcela normálně. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat přípravek Ifirmacombi a ihned kontaktujte svého lékaře.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Velmi vzácné: mohou postihovat až 1 ze 10 000 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Ifirmacombi byly:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na trh

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, co je přípravek Ifirmacombi na trhu. Nežádoucí účinky, u nichž je četnost výskytu neznámá jsou:

- bolest hlavy,
- zvonění v uších,
- kašel,
- poruchy chuti,
- špatné trávení,
- bolest kloubů a svalů,
- poruchy funkce jater a zhoršení funkce ledvin,
- zvýšená hladina draslíku v krvi a
- alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku.
- byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly hlášeny také bolest na hrudi, závažné alergické reakce (anafylaktický šok), snížený počet červených krvinek (anémie - příznaky mohou zahrnovat únavu, bolest hlavy, dušnost při cvičení, závrať a bledost), pokles počtu krevních destiček (krvinky nezbytné ke srážení krve) a nízká hladina cukru v krvi.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor); ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; snížené vidění nebo bolest očí z důvodu vysokého tlaku (možné případy prosáknutí cévnatky (efuze cévnatky) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem (zelený zákal); nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, ztíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizovaná olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 ze 10 000 pacientů):

Akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost).

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ifirmacombi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ifirmacombi obsahuje

- Léčivými látkami jsou irbesartanum a hydrochlorothiazidum.
Jedna potahovaná tableta přípravku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg obsahuje irbesartanum 150 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.
Jedna potahovaná tableta přípravku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg obsahuje irbesartanum 300 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.
Jedna potahovaná tableta přípravku Ifirmacombi 300 mg/25 mg obsahuje irbesartanum 300 mg (ve formě irbesartani hydrochloridum) a hydrochlorothiazidum 25 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

mannitol, hyprolosa, částečně substituovaná hyprolosa, sodná sůl karboxymethylškrobu, mastek, makrogol 6000, hydrogenovaný ricinový olej v jádru tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) v potahové vrstvě tablety. Viz bod 2 „Přípravek Ifirmacombi obsahuje sodík“.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

mannitol, hyprolosa, částečně substituovaná hyprolosa, sodná sůl karboxymethylškrobu, mastek, makrogol 6000, hydrogenovaný ricinový olej v jádru tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek v potahové vrstvě tablety. Viz bod 2 „Přípravek Ifirmacombi obsahuje sodík“.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

mannitol, hyprolosa, částečně substituovaná hyprolosa, sodná sůl karboxymethylškrobu, mastek, makrogol 6000, hydrogenovaný ricinový olej v jádru tablety a polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) v potahové vrstvě tablety. Viz bod 2 „Přípravek Ifirmacombi obsahuje sodík“.

Jak přípravek Ifirmacombi vypadá a co obsahuje toto balení

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Světle růžové, bikonvexní, oválné potahované tablety (tablety).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Bílé, bikonvexní potahované tablety (tablety) ve tvaru tobolky.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Světle růžové, bikonvexní potahované tablety (tablety) ve tvaru tobolky.

Jsou dostupné krabičky po 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 a 98 potahovaných tabletách v blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.