

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 150 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 300 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 300 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Svagt lyserøde, bikonvekse, ovale, filmovertukne tabletter.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter

Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertukne tabletter.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter

Svagt lyserøde, bikonvekse, kapselformede, filmovertukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Ifirmacombi kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Hvis det er klinisk hensigtsmæssigt, kan direkte skift fra monoterapi til de faste kombinationer overvejes:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, frarådes.

Om nødvendigt kan Ifirmacombi kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazid-komponenten frarådes Ifirmacombi til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider til denne patientgruppe. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatininclearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Ifirmacombi er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af Ifirmacombi til patienter med let eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre population

Dosisjustering af Ifirmacombi til ældre patienter er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Ifirmacombi frarådes til behandling af børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hyperkalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrose og kolestase
- Samtidig brug af Ifirmacombi og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi:

Ifirmacombi er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk

behandling, nedsat saltindtagelse gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden initiering af behandling med Ifirmacombi.

Renal arteriellenose - renovaskulær hypertension:

Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II-receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for Ifirmacombi, kan der forventes en lignende virkning.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation:

Når Ifirmacombi anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre.

Der er ingen erfaring med administration af Ifirmacombi til nyligt nyretransplanterede patienter.

Ifirmacombi må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion:

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med Ifirmacombi hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme:

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Ifirmacombi.

Metabolisk og endokrin virkning:

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. Irbesartan kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt. 4.5).

Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer. Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved den dosis på 12,5 mg, som findes i Ifirmacombi.

Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyregeigt kan blive fremprovokeret hos visse patienter i thiazidbehandling.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen:

Som for alle patienter i diuretisk behandling skal der foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter med passende intervaller.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser såsom kvalme eller opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan begrænse diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrose, patienter med hyppig vandladning, patienter, der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i Ifirmacombi. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjerteinsufficiens og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serumkalium anbefales hos patienter i risikogruppe. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutter skal gives med forsigtighed sammen med Ifirmacombi (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan begrænser eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Chloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan nedsætte urin-calciumudskillelsen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Intestinalt angioødem:

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister herunder irbesartan (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør irbesartan/hydrochlorthiazid seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Lithium:

Kombination af lithium og Ifirmacombi frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test:

Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en doping-test.

Generelt:

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af reninangiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensinkonverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II-receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller apopleksi.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden en allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med en allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret eksacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret tilfælde af fotosensitivitetsreaktioner med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretikabehandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod sollys eller kunstige UVA-stråler.

Graviditet:

Behandling med angiotensin-II-receptor-antagonister (AIIRA'ere) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skiftes til anden antihypertensiv behandling, hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet skal behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt skal anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom:

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Selvom hydrochlorthiazid er et sulfonamid, er der kun rapporteret om isolerede tilfælde af akut snærvinklet glaukom med hydrochlorthiazid. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Non-melanom hudkræft:

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet:

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Ifirmacombi seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer:

Ifirmacombis antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-

blokkere og beta blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretikum kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretikum (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler og ACE-hæmmere:

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium:

Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzykhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider den renale clearance af lithium, og dermed øges risikoen for lithiumtoksicitet ved behandling med Ifirmacombi. Derfor frarådes kombination af lithium og Ifirmacombi (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at monitorere serum-lithium omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium:

Den kaliumdepleterende virkning af hydrochlorthiazid svækkes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan virkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin-natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales passende monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser:

Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når Ifirmacombi administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler:

Når angiotensin-II-antagonister administreres samtidig med nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin-II-antagonister og NSAID'ere medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, hostil ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede og kontrol af nyrefunktionen bør overvejes efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Repaglinid:

Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdsvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante farmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information om interaktioner med irbesartan:

Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glukuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel, som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af

CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner:

Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension.

Antidiabetika (orale stoffer og insuliner): det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4).

Colestyramin og colestipolresiner: absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anione substitutionsresiner. Ifirmacombi bør tages mindst en time før eller fire timer efter disse lægemidler.

Kortikosteroider, ACTH: elektrolytdepletering, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalisglykosider: thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4).

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter.

Pressoraminer (fx noradrenalin): virkningen af pressoraminer, kan nedsættes, men ikke i en grad, der udelukker deres anvendelse.

Nondepolariserende skelet/muskel relaksanter (fx tubocurarin): virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaksantia kan forstærkes af hydrochlorthiazid.

Lægemidler mod arthritis urica: det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidlet mod arthritis urica, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Calciumsalte: thiaziddiuretika kan øge serum-calcium på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium måles og calcium-dosis justeres herefter.

Carbamazepin: Samtidig brug af carbamazepin og hydrochlorthiazid har været forbundet med risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Elektrolytter bør monitoreres ved samtidig brug. Hvis det er muligt, bør der anvendes diuretika af en anden klasse;

Andre interaktioner: den hyperglykæmiske effekt af betablokkere og diazoxid kan forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og ventrikeltømmningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressiveeffekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer):

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin-II-receptor-antagonister (AIIRA'ere), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skiftes til anden antihypertensiv behandling, hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, med mindre fortsat behandling med AIIRA'ere skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, skal behandling med AIIRA'ere seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt skal anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under anden og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet angiotensin II-receptor-antagonister under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-receptor-antagonister, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide kvinder, særligt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklamsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Ifirmacombi indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden passende behandling.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer):

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Ifirmacombi under amning, frarådes brugen af Ifirmacombi, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som forårsager kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Anvendelse af Ifirmacombi i ammeperioden frarådes.

Hvis Ifirmacombi anvendes i ammeperioden, bør dosis være så lav som muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at Ifirmacombi vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling af hypertension.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid

Blandt 898 hypertensive patienter, der fik forskellige doser af irbesartan/hydrochlorthiazid (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerede forsøg, oplevede 29,5% af patienterne bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed (5,6%), træthed (4,9%), kvalme/opkastning (1,8%) og unormal vandladning (1,4%). Desuden var øget blodurinstof (BUN) (2,3%), kreatinkinase (1,7%) og kreatinin (1,1%) også almindelige observationer i forsøgene.

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner:

- meget almindelig ($\geq 1/10$);
- almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);
- ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);
- sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$);
- meget sjælden ($< 1/10.000$)
- ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring

<i>Undersøgelser</i>	Almindelig:	øget serum carbamid(BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte</i>	Ikke almindelig:	synkope, hypotension, takykardi, ødem
<i>Nervesystemet</i>	Almindelig:	svimmelhed
	Ikke almindelig:	ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	hovedpine
<i>Øre og labyrint</i>	Ikke kendt:	tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Ikke kendt:	hoste
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Almindelig:	kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	diarré
	Ikke kendt:	dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje</i>	Almindelig:	abnorm vandladning
	Ikke kendt:	nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	hævede ekstremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Ikke kendt:	hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Ikke almindelig:	rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Almindelig:	træthed
<i>Immunsystemet</i>	Ikke kendt:	sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Gulsot hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	Ikke almindelig:	seksuel dysfunktion, ændret libido

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af enkeltkomponenterne være potentielle bivirkninger ved Ifirmacombi. Tabel 2 og 3 viser rapporterede bivirkningerne for enkeltkomponenterne i Ifirmacombi.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	anæmi, thrombocytopeni
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Ikke almindelig:	brystsmerter
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	hypoglykæmi
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Sjælden:	Intestinalt angioødem

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser</i>	Ikke kendt:	elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	Ikke kendt:	non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ¹
<i>Hjerte</i>	Ikke kendt:	hjerterytmier
<i>Blod og lymfesystem</i>	Ikke kendt:	aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem</i>	Ikke kendt:	svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne</i>	Ikke kendt:	forbigående sløret syn, xantopsi, choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Meget sjælden: Ikke kendt:	akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) åndenød (inklusive pneumoni og lungødem)
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Ikke kendt:	pankreatitis, anoreksi, diarré,

		obstipation, maveirritation, sialadenitis, appetitløshed
<i>Nyrer og urinveje</i>	Ikke kendt:	interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv</i>	Ikke kendt:	anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vaskulitis, kutan vaskulitis), kutane lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Ikke kendt:	svækkelse, muskelpasmer
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Ikke kendt:	postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Ikke kendt:	feber
<i>Lever og galdeveje</i>	Ikke kendt:	gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Ikke kendt:	depression, søvnforstyrrelser

¹ Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis hydrochlorthiazid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Ifirmacombi. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin skal monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje, og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartanoverdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolytdepletering (hypokaliæmi, hypokloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og døsighed. Hypokaliæmi kan medføre muskelkrampe og/eller medvirke til kardiell arytmi i forbindelse med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II-antagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

Ifirmacombi er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større blodtrykreduktion, end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin II-receptor (AT_1 undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT_1 -receptoren, uafhængigt af angiotensin II-syntesens kilde eller vej. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT_1)-receptorerne resulterer i en forhøjelse af renin- og angiotensin-II-niveauerne i plasma og i nedsat aldosteronkoncentration i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser til patienter uden risiko for udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym, som producerer angiotensin II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteronsekretionen med deraf følgende øget kalium og hydrogencarbonat via urinen og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan tenderer at ændre det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke var adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte en yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkelig regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300 mg/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øget blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende blodtryksreduktion over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg og Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, når virkningen blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse 24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnits reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langvarige opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for Ifirmacombi.

Effekten af kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske studier har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af Ifirmacombi afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydeligt mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret virkningen og sikkerheden af kombinationen irbesartan og hydrochlorthiazid som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). I alt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til enten irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg med systematisk titrering (inden evaluering af responset på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære sygdom var stabil angina pectoris hos 3,5% af deltagerne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter, hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) efter 5 ugers behandling. Syvogfyrre procent (47,2%) af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT efter 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har fået behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af synkope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af Ifirmacombi er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af Ifirmacombi. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Fordeling

Irbesartans plasma-proteinbinding er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning i oral absorption ved doser over 600 mg. Årsagen til dette er ukendt. Total-clearance og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den

terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en studie med hypertensive kvinder observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C_{max}-værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glukuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-studier viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrene. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med let/moderat cirrose. Der er ikke foretaget studier af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid

Resultater fra studier af op til 6 måneders varighed med rotter og makakaber viste, at administration af kombinationen hverken forstærkede nogen af de tidligere rapporterede og eksisterende toksiciteter for hver enkelt komponent eller inducerede ny toksiciteter. Derudover blev der ikke observeret nogen toksikologiske synergistiske virkninger.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Effekten af kombinationen irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier. Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet.

Irbesartan

I prækliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser irbesartan en reduktion i røde blodlegemeparametre. Ved meget høje doser blev degenerative forandringer induceret i nyrerne (såsom interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af urea og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af irbesartan, som medførte nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler. Disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning med begrænset klinisk relevans.

Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenicitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket ved studier af han- og hunrotter. Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hydrochlorthiazid

Der er observeret tvetydige tegn på genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Mannitol
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, lav-substitueret
Natriumstivelsesglycolat
Talcum
Macrogol 6000
Ricinusolie, hydrogenet

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg og 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertræk:

Polyvinylalcohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertræk:

Polyvinylalcohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort (OPA/aluminium/PVC//aluminium): æske med 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 og 98 filmovertukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
EU/1/11/673/017-024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. marts 2011

Dato for seneste fornyelse: 19. november 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 150 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertukket tablet**

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
56 x 1 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 300 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertukket tablet**

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
56 x 1 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 300 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertukket tablet**

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
56 x 1 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmoovertrukne tabletter
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmoovertrukne tabletter
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ifirmacombi til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ifirmacombi
3. Sådan skal du tage Ifirmacombi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ifirmacombi indeholder en kombination af to aktive stoffer, irbesartan og hydrochlorthiazid. Irbesartan tilhører en lægemiddelgruppe der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Det medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder. Hydrochlorthiazid tilhører en lægemiddelgruppe (kaldet thiaziddiuretika), som øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket. Når de to aktive stoffer i Ifirmacombi gives samtidigt, bliver deres virkning på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

Ifirmacombi bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig blodtryksskontrol.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ifirmacombi

Tag ikke Ifirmacombi

- hvis du er allergisk over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ifirmacombi (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller over for sulphonamidholdig
- lægemiddel hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage Ifirmacombi i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer**
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**
- hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Ifirmacombi, hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **diabetes**
- hvis du udvikler **lavt blodsukkerniveau** (symptomerne kan inkludere svedtendens, svaghed, sult, svimmelhed, skælven, hovedpine, rødmen eller bleghed, følelsesløshed, hurtige og hamrende hjerteslag), især hvis du er i behandling for diabetes
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller SLE)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger)
- hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UVstråler, mens du tager Ifirmacombi
- hvis du tidligere har haft vejtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejtrækningsbesvær efter at have taget Ifirmacombi, skal du straks søge lægehjælp
- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med diabetes
 - aliskiren

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Kontakt lægen, hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget Ifirmacombi. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage Ifirmacombi selv.

Se også information under overskriften ”Tag ikke Ifirmacombi”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Ifirmacombi frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Ifirmacombi, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **unormal hurtig puls**, som kan være tegn på for kraftig virkning af hydrochlorthiazid (der er et af de aktive stoffer i Ifirmacombi)
- hvis du oplever øget **følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som kommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis dit syn ændrer sig, eller du får smerter i et af eller begge dine øjne, mens du tager Ifirmacombi. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et tegn på, at du er ved at få grøn stær (glaukom, øget tryk i øjet/øjnene), og det kan opstå i løbet af timer eller op til en uge efter at have taget Ifirmacombi. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet. Hvis du tidligere har haft allergi over for et penicillin- eller sulfonamidpræparat, kan du have en øget risiko for at udvikle dette. Du skal stoppe behandlingen med Ifirmacombi og søge lægehjælp.

Indholdet af hydrochlorthiazid i lægemidlet kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Børn og unge

Ifirmacombi må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Brug af andre lægemidler sammen med Ifirmacombi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Vanddrivende lægemiddel som hydrochlorthiazider, der findes i Ifirmacombi, kan påvirke andre lægemidler. Tag ikke lægemiddel, der indeholder lithium, samtidig med at du tager Ifirmacombi uden grundig vejledning fra lægen.

Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne "Tag ikke Ifirmacombi" og "Advarsler og forsigtighedsregler").

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende lægemiddel eller andre vanddrivende lægemiddel
- visse afføringsmidler
- lægemiddel til behandling af urinsyreigt
- vitamin D i terapeutiske doser (for at behandle vitamin D-mangel)
- lægemiddel til at kontrollere hjerterytmen
- lægemiddel for diabetes (tabletter såsom repaglinid eller insulin)
- carbamazepin (lægemiddel, der bruges mod epilepsi)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager andre lægemidler for at nedsætte blodtrykket, steroider, lægemiddel mod kræft, smertestillende lægemiddel, gigtmedicin, eller colestyramin og colestipolresiner til at sænke blodets indhold af kolesterol.

Brug af Ifirmacombi sammen med mad, drikke og alkohol

Ifirmacombi kan tages med eller uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette lægemiddel, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i Ifirmacombi.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal fortælle din læge, hvis du tror du er gravid eller hvis du planlægger at blive gravid. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Ifirmacombi, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager andre lægemidler i stedet for Ifirmacombi. Ifirmacombi bør ikke tages under graviditet, og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. Ifirmacombi frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ifirmacombi påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, skal du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

Ifirmacombi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Ifirmacombi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis af Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:

Den anbefalede dosis af Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg er én tablet dagligt. Lægen vil sædvanligvis ordinere behandling med Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt.

Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Ifirmacombi. Hvis denne dosis ikke kan nedsætte dit blodtryk som ønsket, kan lægen ordinere Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg til dig.

Dosis af Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

Den anbefalede dosis af Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg er én tablet dagligt. Lægen vil sædvanligvis ordinere behandling med Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Ifirmacombi.

Hvis denne dosis ikke kan nedsætte dit blodtryk som ønsket, kan lægen ordinere Ifirmacombi 300 mg/25 mg til dig.

Dosis af Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

Den anbefalede dosis af Ifirmacombi 300 mg/25 mg er én tablet dagligt. Denne dosis må ikke øges. Lægen vil sædvanligvis ordinere behandling med Ifirmacombi 300 mg/25 mg, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt.

Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med Ifirmacombi. Hvis denne dosis ikke kan nedsætte dit blodtryk som ønsket, vil lægen ordinere yderligere behandling til dig.

Sådan tages lægemidlet

Ifirmacombi skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Ifirmacombi med eller uden mad. Prøv at tage lægemidlet på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Ifirmacombi, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende virkning nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for meget Ifirmacombi filmovertrukne tabletter

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Brug til børn og unge

Børn under 18 år må ikke få Ifirmacombi. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

Hvis du har glemt at tage Ifirmacombi

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kræve behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der er blevet behandlet med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage Ifirmacombi og straks søge lægehjælp.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Meget sjældne bivirkninger: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter

Følgende bivirkninger er indberettet i forsøg med patienter, som fik Ifirmacombi:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, skal du kontakte lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- seksuelle problemer
- blodprøver kan vise nedsat indhold af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, skal du kontakte lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af kombinationen af irbesartan og hydrochlorthiazid

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Ifirmacombi. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er:

- hovedpine
- ringen for ørerne (tinnitus)
- hoste
- smagsforstyrrelser
- forstoppelse
- led- og muskelsmerter
- leversygdom og nedsat nyrefunktion
- øget indhold af kalium i blodet og
- allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals
- der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet brystmerter, alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel – symptomerne kan

inkludere træthed, hovedpine, stakåndethed under motion, svimmelhed og bleghed), fald i antallet af blodplader (en blodcelle, der er afgørende for størkning af blodet) og lavt blodsukterniveau. Sjældent (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter): intestinalt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft); appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor hud og/eller det hvide i øjne bliver farvet gul); betændelse i bugspytkirtlen med stærke smerter i øvre maveregion, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; nedsat syn eller øjensmerter som følge af højt tryk (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom); mangel på hvide blodlegemer, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodlegemer, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodlegemer (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropsstilling; hævede spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; for meget urinsyre i blodet, hvilket kan medføre urinsyregigt.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter)

Akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ifirmacombi efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg og 300 mg/25 mg fillovertrukne tabletter indeholder:

- Aktive stoffer: irbesartan og hydrochlorthiazid
Hver Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg fillovertrukket tablet indeholder 150 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg fillovertrukket tablet indeholder 300 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hver Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmoverttrukket tablet indeholder 300 mg irbesartan (som irbesartanhydrochlorid) og 25 mg hydrochlorthiazid.

– Øvrige indholdsstoffer:

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:

mannitol, hydroxypropylcellulose, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, natriumstivelsesglycolat, talcum, macrogol 6000, hydrogenet ricinusolie i tabletkernen og polyvinylalcohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172) i filmoverttrækket. Se punkt 2 ”Ifirmacombi indeholder natrium”.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

mannitol, hydroxypropylcellulose, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, natriumstivelsesglycolat, talcum, macrogol 6000, hydrogenet ricinusolie i tabletkernen og polyvinylalcohol, titandioxid (E171), macrogol og talcum i filmoverttrækket. Se punkt 2 ”Ifirmacombi indeholder natrium”.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

mannitol, hydroxypropylcellulose, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, natriumstivelsesglycolat, talcum, macrogol 6000, hydrogenet ricinusolie i tabletkernen og polyvinylalcohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172) i filmoverttrækket. Se punkt 2 ”Ifirmacombi indeholder natrium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Svagt lyserøde, hvælvede, ovale, filmoverttrukne tabletter (tabletter).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmoverttrukne tabletter (tabletter).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Svagt lyserøde, hvælvede, kapselformede, filmoverttrukne tabletter (tabletter).

Æsker med 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 og 98 filmoverttrukne tabletter i blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Ifirmacombi, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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)

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 101

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Ifirmacombi på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.