

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hennon vaaleanpunainen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hennon vaaleanpunainen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annosyhdistelmä on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Ifirmacombi voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään yhdistelmään voidaan harkita:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg irbesartaaniannoksella.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg irbesartaaniannoksella tai Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella. Tarvittaessa Ifirmacombi voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi Ifirmacombi-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loop-diureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 30$  ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Maksan vajaatoiminta

Ifirmacombi ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Ifirmacombi-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### Iäkkäät

Ifirmacombi-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

#### Pediatriiset potilaat

Ifirmacombi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Ifirmacombi -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Hypotensio - volyymin vaje

Ifirmacombi-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiota voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan

diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Ifirmacombi-hoidon aloittamista.

#### Munuaisvaltimoahtauma - renovaskulaarinen hypertensio

Vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan ACE:n estäjillä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Ifirmacombi-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

#### Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotason säännöllistä seurainta. Ifirmacombi-valmisteen käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. Ifirmacombi-valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atsotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 30$  ml/min. Tätä kiinteää annosyhdistelmää voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml/min, mutta < 60 ml/min).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Ifirmacombi-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

#### Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästenoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

#### Primaarinen aldosteronismi

Primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniiniangiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Ifirmacombi-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

#### Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Diabeetikpotilailla saattaa insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoidon, mutta Ifirmacombi-valmisteesä olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

#### Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriötä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta Ifirmacombi-valmisteen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti Ifirmacombi-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

#### Litium

Ifirmacombi-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### Doping-testi

Tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa doping-testissä positiivisen analyysituloksen.

#### Yleiset

Potilailla, joiden verisuonitonus ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE: n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergia tai keuhkoastma.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8). Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

#### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä

välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma:

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka saa aikaan suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, ohimenevää likitaitoisuutta ja äkillisen ahdaskulmaglaukooman. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

#### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa eimelanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut eimelanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

#### Natrium:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muut verenpainelääkkeet

Ifirmacombi-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia ad 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

#### Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Litium

Litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi

todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten Ifirmacombi-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja Ifirmacombi-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta.

#### Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet

Irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolankorvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkevalmisteiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

#### Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat

Ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin, kun Ifirmacombi-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

#### Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan, riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteestä saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

#### Lisätietoja irbesartaanin interaktioista

Hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokineetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokineetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

#### Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

*Alkoholi:* ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

*Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit):* diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

*Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit:* anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. Ifirmacombi pitää ottaa vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

*Kortikosteroidit, ACTH:* elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

*Digitalisglykosidit:* hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voi lisätä digitaalisen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

*Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID):* ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

*Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini):* pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää.

*Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini):* nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

*Kihtilääkkeet:* kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriinilyherkkyysoireiden esiintyvyyttä.

*Kalsiumsuolat:* tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito), seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

*Karbamatsepiini:* karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyyttiarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

*Muut interaktiot:* tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä.

Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

*Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.



Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajalle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetähypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Hydroklooritiatsidi*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Koska Ifirmacombi sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

#### Imetys

##### *Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):*

Koska Ifirmacombi-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Ifirmacombi-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

#### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. Ifirmacombi-valmisteen käyttöä imetysaikana ei suositella. Jos Ifirmacombi-valmistetta käytetään imetysaikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

#### Hedelmällisyys

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella Ifirmacombi ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruusina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg-300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

**Taulukko 1:** Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit

<i>Tutkimukset</i>	Yleiset:	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasi-arvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän</i>	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asentohuimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Korva ja tasapainoelin</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja värikarsina</i>	Tuntematon:	Yskä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon:	Hyperkalemia
<i>Verisuonisto</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat</i>	Yleiset:	Väsymys

<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi</i>	Melko harvinaiset: Tuntematon:	keltaisuus maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

#### Lisätietoa kummastakin komponentista

Edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi Ifirmacombi-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommalla kummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommalla kummalla komponentilla yksinään.

#### **Taulukko 2:** Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Veri ja imukudos</i>	Tuntematon:	trombosytopenia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat</i>	Melko harvinaiset:	rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	Anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki

#### **Taulukko 3:** Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Tutkimukset</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)</i>	Tuntematon:	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä) <sup>1</sup>
<i>Sydän</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Hermosto</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyörtyys, levottomuus
<i>Silmät</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia), suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Tuntematon:	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon lupus erythematosuksen kaltaiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen, valoherkkyysoireet, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon:	Asentohypotensio

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat</i>	Tuntematon:	Kuume
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt

<sup>1</sup> Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyyttitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Spesifistä tietoa Ifirmacombi-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DA04.

#### Vaikutusmekanismi

Ifirmacombi on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (AT<sub>1</sub> alatyypin) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteetisireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II-tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini II: ta ja myös hajottaa bradykiniiniin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymia, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:lla irbesartaania, lumelääkkeellä korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mm Hg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää lumelääkkeellä vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mm Hg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mm Hg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mm Hg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä, lumelääkkeellä korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mm Hg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3-6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin lumelääkkeellä vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mm Hg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24-tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti lumelääkkeellä vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mm Hg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1-2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6-8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka Ifirmacombi-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta Ifirmacombi-valmisteen vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompaa pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniiniangiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine  $\geq 110$  mm Hg) ensimmäisenä hoitona arvioitiin 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine-arvo (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP  $< 90$  mm Hg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon  $< 90$  mm Hg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. trough-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ( $p = 0,0005$ ). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mm Hg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine-arvo (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mm Hg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mm Hg ( $p < 0,0001$ ).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneissa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneissa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummarkaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

### Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituaakseen. Ifirmacombi-valmisteen oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60-80 % ja hydroklooritiatsidilla 50-80 %. Ruoka ei vaikuta Ifirmacombi-valmisteen biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1-2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

### Jakautuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53-93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83-1,14 l/kg.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min, ja maksan puhdistuma on 3,0-3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja

kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$  v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-15 tuntia.

### Biotransformaatio

$^{14}C$ -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksen ollessa vähäinen.

### Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse.  $^{14}C$ -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitua vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

### Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistua hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on  $< 20$  ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

### Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä. Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaklomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiini-järjestelmän kanssa.
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti).
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla.
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.



Suurin osa yllä mainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertiiliteettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertiiliteettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertiiliteettiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II -reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

### Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 250$  mg/kg/vrk rotilla ja  $\geq 100$  mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 500$  mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla  $\geq 90$  mg/kg/vrk, makakeilla  $\geq 10$  mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoita tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta, mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

### Hydroklooritiatsidi

Vaikka yksiselitteistä näyttöä genotoksisista tai karsinogeenisistä vaikutuksista havaittiin eräissä kokeellisissa malleissa, laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## 6.1 Apuaineet

### Tabletin ydin

Mannitoli  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Talkki  
Makrogoli 6000  
Risiiniöljy, hydrattu

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Talkki

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

5 vuotta

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiini): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/11/673/017-024

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04 maaliskuu 2011  
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 19 marraskuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei oleellinen.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVAT AINEET**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

56 x1 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletit

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVAT AINEET**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

56 x1 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletit

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVAT AINEET**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

56 x1 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletit

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit**

irbesartaani/hydroklooritiatsidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Ifirmacombi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ifirmacombi-valmistetta
3. Miten Ifirmacombi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ifirmacombi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Ifirmacombi on ja mihin sitä käytetään**

Ifirmacombi on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

Ifirmacombi-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

**Ifirmacombi on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon** silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ifirmacombi-valmistetta**

**Älä käytä Ifirmacombi-valmistetta**

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **allerginen** hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet ollut **raskaana yli 3 kuukautta**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Ifirmacombi-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos sinulla on **vaikea maksa-** tai **munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**

- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa **ennen kuin otat Ifirmacombi-**valmistetta ja **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät Ifirmacombi-valmistetta.
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
  - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
  - aliskireeni.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Ifirmacombi-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (**tai saatat tulla**) raskaaksi. Ifirmacombi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus ja imetys).

### **Kerro lääkärille myös:**

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämen syke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (Ifirmacombi-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa.**
- jos sinulla ilmenee Ifirmacombi-hoidon aikana **näkökyvyn muutoksia tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä.** Nämä oireet voivat viitata nesteen kertymiseen silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai glaukooman kehittymiseen eli silmänpaineen nousuun ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Ifirmacombi-valmisteen ottamisen jälkeen. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näön huononemiseen. Riski saattaa olla suurentunut, jos sinulla on aikaisemmin ollut penisilliini- tai sulfonamidiallergia. Lopeta tällöin Ifirmacombi-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa doping-testissä positiivisen tuloksen.

### **Lapset ja nuoret**

Ifirmacombi-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

### **Muut lääkevalmisteet ja Ifirmacombi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ifirmacombi-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaamuiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää Ifirmacombi-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

- Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Ifirmacombi-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

### **Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät**

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja tai insuliinia)
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

### **Ifirmacomb ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Ifirmacombi voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen Ifirmacombi-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

### **Raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Ifirmacombi-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi, kun tiedät olevasi raskaana, ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Ifirmacombi-valmisteen asemesta. Ifirmacombi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ja sitä ei saa käyttää, jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

#### **Imetys**

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Ifirmacombi-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ifirmacombi ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

#### **Ifirmacombi sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Ifirmacombi-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### **Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletin annostus**

Suosittelut Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletin annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Lääkäri määrää yleensä Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Ifirmacombi-hoitoon. Jos tämä annos ei laske verenpainettasi vaaditulle tasolle, lääkäri voi määrätä sinulle Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletteja.

#### **Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletin annostus**

Suosittelut Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletin annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Lääkäri määrää yleensä Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Ifirmacombi-hoitoon. Jos tämä annos ei laske verenpainettasi vaaditulle tasolle, lääkäri voi määrätä sinulle Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletteja.

#### **Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletin annostus**

Suosittelut Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletin annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Tätä annosta ei pidä nostaa. Lääkäri määrää yleensä Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään Ifirmacombi-hoitoon. Jos tämä lääke ei laske verenpainettasi vaaditulle tasolle, lääkäri määrätä sinulle lisälääkettä.

#### **Lääkkeen ottaminen**

Ifirmacombi otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Ifirmacombi-tabletin ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Ifirmacombi-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6-8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

#### **Jos otat enemmän Ifirmacombi-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

#### **Lasten ei tule ottaa Ifirmacombi-valmistetta**

Ifirmacombi-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

#### **Jos unohdat ottaa Ifirmacombi-valmisteen**

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla. Jos saat jonkin edellä mainituista

oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Ifirmacombi-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Kliinisissä tutkimuksissa Ifirmacombi-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

**Yleiset haittavaikutukset** (alle 1 potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyppi, kreatiniini)

**Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia,** keskustele lääkärin kanssa.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (alle 1 potilaalla sadasta)

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskyvyssä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua

**Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia,** keskustele lääkärin kanssa.

**Irbesartaani-hydroklooritiatsidiyhdistelmän markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset**

Ifirmacombi-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuuain häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä, kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

**Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset**

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia) ja verihituleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) on ilmoitettu.

**Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset:**

Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä); ruokahalun menetys; mahan ärsytys; vatsan krampit; ummetus; keltatauti (ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt; masennus; epätarkka näkö; näön heikkeneminen tai kipu silmissä korkean silmänpaineen takia (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta); valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihituleiden (välttämättömiä verenhytyymiselle) määrän lasku; punasolujen määrän lasku (anemia), jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkeessä, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat, mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon

herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämensyke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Ifirmacombi-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Ifirmacombi sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi.
- Yksi Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Muut aineet ovat mannitoli, hydroksiipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksiipropyyliselluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, talkki, makrogoli 6000, hydrattu risiiniöljy tabletin ytimessä ja polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) kalvopäällysteessä. Ks. kohta 2 ”Ifirmacombi sisältää natriumia”.
- Yksi Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Muut aineet ovat mannitoli, hydroksiipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksiipropyyliselluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, talkki, makrogoli 6000, hydrattu risiiniöljy tabletin ytimessä ja polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) kalvopäällysteessä. Ks. kohta 2 ”Ifirmacombi sisältää natriumia”.
- Yksi Ifirmacombi 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania (hydrokloridina) ja 25 mg hydroklooritiatsidia.  
Muut aineet ovat mannitoli, hydroksiipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksiipropyyliselluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, talkki, makrogoli 6000, hydrattu risiiniöljy tabletin ytimessä ja polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) kalvopäällysteessä. Ks. kohta 2 ”Ifirmacombi sisältää natriumia”.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:  
Hennon vaaleanpunainen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:  
Valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:  
Hennon vaaleanpunainen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Saatavana 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 ja 98 tabletin läpipainopakkauksissa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

#### **Valmistaja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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**

KPKA 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. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: + 30 210 6256177

#### **Österreich**

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

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

#### **Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**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

**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)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44(0)203 751 1888

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.