

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 25 mg af hýdróklórtíazíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbleikar, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, tvíkúptar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbleikar, tvíkúptar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi.

Þessi samsetning með föstum skammti er ætluð fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur tekist að ná stjórn á blóðþrýstingi með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ifirmacombi má taka einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu.

Mælt er með að auka skammtinn smátt og smátt upp í hæfilegan skammt (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (þ.e. irbesartani og hýdróklórtíazíði).

Eftir klínískt mat má íhuga að skipta úr einlyfjameðferð yfir í fasta samsetningu:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef hýdróklórtíazíð eða 150 mg skammtur af

- irbesartani einu sér reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef 300 mg af irbesartani eða Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg má gefa sjúklingum ef Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 300 mg af irbesartani/25 mg af hýdróklórtíaziði einu sinni á sólarhring.

Ef þurfa þykir má gefa annað blóðþrýstingslækkandi lyf samtímis Ifirmacombi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa Ifirmacombi sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) vegna hýdróklórtíazið innihalds lyfsins. Lyf sem hindra enduruppsog í Henleslykkju (loop diuretica) eru ákjósanlegri handa þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínínúthreinsun er ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ifirmacombi er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum Ifirmacombi hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum Ifirmacombi hjá öldruðum.

Börn

Ekki er mælt með notkun Ifirmacombi fyrir börn og unglinga vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Engar upplýsingar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum súlfónamíðafleiðum (hýdróklórtíazið er súlfónamíðafleiða),
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6),
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.),
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði, hækkað kalsíum í blóði (hypercalcaemia),
- Verulega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur (biliary chirosis) og gallteppa.
- Ekki má nota Ifirmacombi samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60$ ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágur blóðþrýstingur - sjúklingar með skert blóðrúmmál:

Ifirmacombi hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt einkennabundnum lágþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting án þess að aðrir áhættuþættir fyrir lágþrýstingi væru til staðar. Gera má ráð fyrir að einkennabundinn lágþrýstingur geti komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál

og/eða natriúmskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en meðferð með Ifirmacombi er hafin.

Þrengsli í nýrnaslagæð - nýrnaháþrýstingur:

Aukin áhætta verulegs blóðþrýstingsfalls og skertrar nýrnastarfsemi er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð þegar um eitt starfhæft nýra er að ræða og sjúklingur er á meðferð með ACE-hemlum eða angiotensín-II blokkum. Þótt þetta hafi ekki verið staðfest við notkun Ifirmacombi má búast við svipuðum áhrifum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla:

Þegar Ifirmacombi er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegri mælingu á gildum kalíums, kreatíníns og þvagsýru í sermi. Engin reynsla er af notkun Ifirmacombi hjá sjúklingum sem nýverið hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Ifirmacombi á ekki að nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Aukning köfnunarefnis í blóði tengd tíazið þvagræsilyfinu getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínínúthreinsun er ≥ 30 ml/mín. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf þessarar föstu samsetningu virkra efna hjá sjúklingum með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 ml/mín. en < 60 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu:

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiotensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi:

Varúðar skal gæta við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítills háttar breyting á vökva- og elektrólýtajafnvægi geta valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun Ifirmacombi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ósæðar- og míturlokuprengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy):

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni:

Lyf við of háum blóðþrýstingi sem verka með því að bæla renín-angiotensín kerfið verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni. Því er notkun Ifirmacombi ekki ráðlögð.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla:

Meðferð með tíaziði getur skert sykurþol. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazið meðferð. Irbesartan gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum hefur verið tengd meðferð með tíazið þvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem Ifirmacombi inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum á tíazið meðferð.

Elektrólýtaröskun:

Þegar sjúklingar nota þvagræsilyf á að mæla elektrólýta í sermi með reglulegu millibili. Tíazíð og þar með talið hýdróklórtíazíð, geta valdið vökva- eða elektrólýtaröskun (kalíumskorti í blóði, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu samfara lækkun á klóríði). Fyrirboðar um vökva- eða elektrólýtaröskun eru munnþurrkur, þorsti, þröttleysi, svefnhöfði, sljóleiki, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lághrýstingur, þvagþurrð, hraður hjartsláttur og meltingarþægindi eins og ógleði eða uppköst.

Þó að meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum geti valdið kalíumskorti í blóði getur samtímis meðferð með irbesartani dregið úr kalíumskorti af völdum þvagræsilyfja. Hætta á kalíumskorti í blóði er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum með öfluga þvagræsing, sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn elektrólýta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH. Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna irbesartan innihalds í Ifirmacombi, einkum ef fyrir hendi er skert nýrnastarfsemi og/eða hjartabilun og sykursýki.

Mælt er með fullnægjandi eftirliti með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og Ifirmacombi (sjá kafla 4.5).

Ekki hefur verið sýnt fram á að irbesartan geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækkun á natríum í blóði af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítills háttar og sveiflubundinni hækkun á kalsíum í sermi þótt þekkt truflun á kalsíumefnaskiptum sé ekki til staðar. Umtalsverð kalsíumhækkun í blóði getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtils. Meðferð með tíazíðum skal því hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð geta aukið útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts í blóði.

Ofsabjúgur í görnum:

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið irbesartani (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun irbesartan/ hýdróklórtíazíðs og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Lítíum:

Ekki er mælt með samtímis meðferð með lítíum og Ifirmacombi (sjá kafla 4.5).

Lyfjapróf:

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið ranglega jákvæðar.

Almennt:

Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Tilkynnt hefur verið um að tíazíð þvagræsilyf hafi valdið versnun eða örvun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Greint hefur verið frá tilfellum um ljósnæmisviðbrögð við gjöf tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur, er mælt með að hætta meðferð. Ef talið er nauðsynlegt að taka aftur upp meðferð, er mælt með verja útsett svæði fyrir sólinni eða tilbúinni UVA geislun.

Meðganga:

Ekki skal hefja meðferð með angiotensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka (secondary angle-closure glaucoma):

Súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, skammvinnri nærsýni og bráðri þrönghornsgláku. Þótt hýdróklórtíazíð sé súlfónamíð hefur enn sem komið er aðeins verið greint frá einangruðum tilvikum bráðrar þrönghornsgláku við notkun hýdróklórtíazíðs. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og kemur yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur valdið varanlegu sjónleysi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta meðferðinni eins fljótt og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausu lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir fyrir bráðri þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillini (sjá kafla 4.8).

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönun, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazidi. Ljósneimisáhrif hydrochlorothiazids geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu⁶. Notkun hydrochlorothiazids getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð eitúráhrif á öndunarfæri:

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg og bráð eitúráhrif á öndunarfæri, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hydrochlorothiazids. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hydrochlorothiazids. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Ifirmacombi og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hydrochlorothiazid ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hydrochlorothiazids.

Natríum:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ifirmacombi geta aukist við samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Gjöf irbesartans og hýdróklórtíazíðs (skammtar að 300 mg af irbesartani/ 25 mg af hýdróklórtíazíði) hefur reynst áhættulaus samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja svo sem kalsíumgangaloka og beta-blokka. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf irbesartan meðferðar með eða án tíazíð þvagræsilyfja nema blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar:

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lítium:

Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur verið skýrt frá afturkræfri hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum. Fram til þessa hefur örsjaldan verið greint frá svipuðum áhrifum af irbesartani. Einnig dregur tíazið úr úthreinsun lítíums um nýru og hætta á eiturverkunum af lítíum getur því aukist við notkun Ifirmacombi. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lítíum og Ifirmacombi saman (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé vandlega með litíumgildum í sermi.

Lyf sem hafa áhrif á kalíum:

Kalíumsparandi áhrif irbesartans draga úr kalíumtapi vegna hýdróklórtíazið notkunar. Hins vegar mætti búast við að áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi væru aukin vegna áhrifa annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og lækkun kalíums í blóði (t.d. annarra þvagræsilyfja sem auka útskilnað kalíums, hægðalyfja, amfóterísins, karbenoxólóns, penicillín-G natríumsalts). Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem bæla renín-angiotensín kerfið, má hins vegar búast við að samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem hækkað geta kalíumgildi í sermi (t.d. heparín natríums) geti valdið hækkun á kalíumþéttni í sermi. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á:

Ráðlagt er að mæla kalíum í sermi reglulega þegar Ifirmacombi er notað samtímis lyfjum sem kalíumröskun í sermi hefur áhrif á (t.d. díigitalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttaróreglu).

Bólguøyðandi gigtarlyf:

Þegar angiotensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalísýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Repaglinid:

Irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiotensín-II blokka og bólguøyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á.m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við irbesartan:

Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf díogoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við hýdróklórtíazið:

Eftirtalin lyf geta milliverkað við tíazið þvagræsilyf séu þau notuð samtímis:

Alkóhól: Aukin hættu á stöðubundnum lágþrýstingi getur komið fram;

Sykursýkilyf (til inntöku eða insúlín): Hugsanlega þarf að breyta skömmtum sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4);

Kólestryramín og kolestipól resín: Frásog hýdróklórtíaziðs skerðist við samtímis gjöf jónaskipta-resína. Ifirmacombi á að taka að minnsta kosti einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir þessum lyfjum;

Barksterar, ACTH: Elektrólýtatap, sérstaklega blóðkalíumskortur, getur aukist;

Díigitalisglýkósíðar: Kalíumskortur í blóði vegna tíaziðs eða magnesíumskortur geta komið af stað hjartsláttaróreglu af völdum díigitalisnotkunar (sjá kafla 4.4);

Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID): Samtímis notkun bólgueyðandi gígtarlyfja getur dregið úr þvagræsandi áhrifum, útskilnaði natríums í þvagi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazið þvagræsilyfja hjá sumum sjúklingum;

Amínur sem hafa áhrif á blóðþrýsting ((pressor amines) t.d. noradrenalín): Áhrif þrýstingsamína geta minnkað en þó ekki í þeim mæli að það útiloki notkun þeirra;

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. túbókúrarín): Verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíaziðs;

Þvagsýrugígtarlyf: Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýrugígtarlyfja þar sem hýdróklórtíazið getur hækkað sermíþéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfinpýrazóns. Samtímis notkun tíazið þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópurínóli;

Kalsíumsölt: Tíazið þvagræsilyf geta aukið kalsíumþéttni í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalsíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal fylgjast með kalsíumþéttni í sermi og breyta kalsíumskömmtum í samræmi við niðurstöður;

Carbamazepín: Samtímis notkun carbamazepíns og hýdróklórtíaziðs hefur verið tengd hættu á einkennum blóðnatríumlækkunar. Fylgjast á með blóðsöltum við þessa samtímis notkun. Ef þess er kostur á að nota þvagræsilyf úr öðrum lyfjaflokki.

Aðrar milliverkanir: Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazóxíðs. Andkólínvirk lyf (t.d. atrópín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíaziðgerð með því að draga úr maga- og garnaheyfingum og seinka magatæmingu. Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns. Tíazið geta dregið úr nýrnaútskilnaði krabbameinslyfja (t.d. cýklófosfamíðs og metótrexats) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðgangi

Angiótensín II blokkar

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan

lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazið

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt verkunarmáta hýdróklórtíaziðs getur notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði milli fylgju og fósturs og valdið áhrifum eins og gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð.

Hýdróklórtíazið á ekki að nota við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðflæðis um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazið á ekki að nota á meðgöngu við háþrýstingi af óþekktri orsök nema í sjaldgæfum tilvikum þegar önnur meðferð er ekki möguleg.

Þar sem Ifirmacombi inniheldur hýdróklórtíazið er ekki mælt með notkun þess á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Skipta ætti yfir í aðra samsvarandi meðferð tímanlega fyrir ráðgerða þungun.

Brjóstagiöf

Angiotensín II blokkar

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ifirmacombi meðan á brjóstagiöf stendur er ekki mælt með notkun Ifirmacombi hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagiöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjól (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjól. Tíazið í háum skömmtum sem veldur mikilli þvagræsingu geta hindrað mjólkurframleiðslu. Ekki er mælt með notkun Ifirmacombi meðan á brjóstagiöf stendur. Ef Ifirmacombi er notað meðan á brjóstagiöf stendur eiga skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru

allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif Ifirmacombi er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að háþrýstingsmeðferð veldur stundum sundli og þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Samsetning með irbesartani/hýdróklórtíazíði

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 898 sjúklingar með háþrýsting fengu ýmsa skammta af irbesartan/hýdróklórtíazíði (frá 37,5 mg/6,25 mg að 300 mg/25 mg) fundu 29,5% fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá voru sundl (5,6%), þreyta (4,9%), ógleði/uppköst (1,8%) og óeðlileg þvaglát (1,4%). Auk þess var algengt að kæmi fram hækkun á blóðnitur (2,3%), kreatínínasa (1,7%) og kreatíníni (1,1%) í þessari rannsókn.

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og sem komu fram í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í samanburðarrannsóknnum og aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Algengar:	aukning blóðniturs (BUN), kreatíníns og kreatínínasa
	Sjaldgæfar:	lækkun á kalíum og natríum í sermi
<i>Hjarta</i>	Sjaldgæfar:	yfirlið, lágþrýstingur, hraður hjartsláttur, bjúgur,
<i>Taugakerfi</i>	Algengar:	sundl
	Sjaldgæfar:	réttstöðusundl
	Tíðni ekki þekkt:	höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús</i>	Tíðni ekki þekkt:	suð fyrir eyrum
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>	Tíðni ekki þekkt:	hósti
<i>Meltingarferi</i>	Algengar:	ógleði/uppköst
	Sjaldgæfar:	niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt:	meltingartruflun, bragðtruflun
<i>Nýru og þvagferi</i>	Algengar:	óeðlileg þvaglát
	Tíðni ekki þekkt	skert nýrnastarfsemi, þar með talin einstök tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Sjaldgæfar:	bjúgur á útlimum
	Tíðni ekki þekkt:	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Efnaskipti og næring</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðkalíumhækkun
<i>Æðar</i>	Sjaldgæfar:	andlitsroði
<i>Almennar aukaverkanir og</i>	Algengar:	þreyta

<i>aukaverkanir á ikomustað</i>		
<i>Ónæmiskerfi</i>	Tíðni ekki þekkt:	ofnæmistilvik svo sem ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði
<i>Lifur og gall</i>	Sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	gula lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	Sjaldgæfar:	kynlífsvandamál, breytingar á kynhvöt

Viðbótarupplýsingar vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig: Auk þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér að framan fyrir samsetta lyfið hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum vegna annars hvors innihaldsefnanna og geta þær hugsanlega einnig verið aukaverkanir Ifirmacombi. Í töflu 2 og 3 eru aukaverkanir taldar upp sem greint hefur verið frá vegna einstakra innihaldsefna Ifirmacombi.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun irbesartans eins sér		
<i>Blóð og eitlar</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað</i>	Sjaldgæfar:	brjóstverkur
<i>Ónæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmisviðbrögð þ.á.m. bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðsykurslækkun
<i>Meltingarfæri:</i>	Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur í görnum

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun hýdróklórtíazíðs eins sér		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Tíðni ekki þekkt:	truflun á saltajafnvægi (þ.m.t. lækkun á kalíum í blóði og lækkun á natríum í blóði, sjá kafla 4.4), þvagsýrudreyri, sykurmiga, blóðsykurslækkun, hækkun á kólesteróli og þriglýseríðum
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	Tíðni ekki þekkt:	húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein) ¹
<i>Hjarta</i>	Tíðni ekki þekkt:	hjartsláttartruflanir
<i>Blóð og eitlar</i>	Tíðni ekki þekkt:	vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, hlutleysiskyrningafæð / kyrningafæð, rauðalosblóðleysi, hvítornafæð, blóðflagnafæð
<i>Taugakerfi</i>	Tíðni ekki þekkt:	svimi, náladofi, vægur svimi, eirðarleysi
<i>Augu</i>	Tíðni ekki þekkt:	tímabundin þokusýn, gulsýni, vökvasöfnun í æðu, bráð nærsýni og bráð þrönghornsgláka
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4) andnauð (þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnabjúgur)
<i>Meltingarfæri</i>	Tíðni ekki þekkt:	brísbólga, lystarleysi, niðurgangur, hægðatregða, magaerting, munnvatnskirtlabólga, minnkuð matarlyst
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	Tíðni ekki þekkt:	millilífeþsbólga í nýrum, vanstarfsemi nýrna
<i>Húð og undirhúð</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmi, drep í húðþekju, æðabólga með drep (æðabólga, æðabólga í húð), húðviðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning rauðra úlfa, ljósnæmi, útbrot, ofsakláði

<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Tíðni ekki þekkt:	þróttleysi, vöðvakrampar
<i>Æðar</i>	Tíðni ekki þekkt:	stöðubundinn lágþrýstingur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað</i>	Tíðni ekki þekkt:	sóthiti
<i>Lifur og gall</i>	Tíðni ekki þekkt:	gula (intrahepatic cholestatic jaundice)
<i>Geðræn vandamál</i>	Tíðni ekki þekkt:	þunglyndi, svefntruflanir

¹ Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaháðar aukaverkanir hýdróklórtíazíðs (einkum truflanir á saltbúskap) geta aukist þegar verið er að stilla skammt hýdróklórtíazíðs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð Ifirmacombi ofskömmtnunar. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Meðferð er háð tímanum sem liðinn er frá því lyfið var tekið og hve einkennin eru alvarleg. Mælt er með því að gefa uppsörluf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á elektrólýtum og kreatíníni í sermi. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salt- og vökvauppbót strax.

Líklegustu einkennum irbesartan ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraður hjartsláttur; hægláttur getur einnig komið fram.

Ofskömmtnun hýdróklórtíazíðs er tengd elektrólýtatapi (kalíum-, klóríð- og natríumskortur í blóði) og vökvaskorti vegna of mikillar þvagræsingar. Algengasta vísbending og einkenni um ofskömmtnun eru ógleði og svefnhöfði. Kalíumskortur í blóði getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun dígítalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Ekki er vitað að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð skilst út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín-II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC-flokkur: C09DA04.

Verkunarháttur

Ifirmacombi inniheldur blöndu af angíótensín-II blokka, irbesartani, og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýstingur meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér.

Irbesartan er öflugur, sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttu reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttu aldósteróns. Kalíumbéttu í sermi breytist óverulega við

töku irbesartans eins sér í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum sem ekki eru í hættu að fá elektrólýta-röskun (sjá kafla 4.4 og 4.5). Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiotensín-II og brýtur einnig bradýkínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Hýdróklórtíazið er tíazið þvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazið þvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazið hafa áhrif á endurupptöku elektrólýta í nýrnapiplum og auka þannig með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs um það bil jafn mikið. Vegna þvagræsandi áhrifa hýdróklórtíaziðs minnkar plasmarúmmál, plasmavirkni reníns og aldósterónseyting eykst en við það eykst kalíum í þvagi og bikarbónat og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf irbesartans sem bælir renín-angiotensín-aldósterón kerfið sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíaziðs hefjast innan 2 klst. og hámarksverkun næst eftir um 4 klst. en verkun varir í um 6-12 klst.

Við blöndu hýdróklórtíaziðs og irbesartans í meðferðarskömmum leggjast skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif hvors um sig saman. Ef 12,5 mg af hýdróklórtíaziði er bætt við 300 mg skammt af irbesartani einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum, þegar ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg skammti af irbesartani einu sér, verður frekari lækkun á þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) og nemur hún 6,1 mmHg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Heildaráhrif sem fengust af blöndu 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði var lækkun slagbils- /þanbilsþrýstings um allt að 13,6/11,5 mmHg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (7 af 22 sjúklingum) benda til þess að sjúklingar sem ekki næst að meðhöndla með 300 mg/12,5 mg lyfjasamsetningunni svari hugsanlega meðferð þegar skammtur er aukinn í 300 mg/25 mg. Hjá þessum sjúklingum komu fram stigvaxandi blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir bæði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting (13,3 og 8,3 mmHg talið í sömu röð).

Við gjöf 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn háþrýsting varð lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) sem nam að meðaltali 12,9/6,9 mmHG, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Hámarksáhrif náðust eftir 3-6 klst. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist (ambulatory blood pressure monitoring) eftir töku 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði einu sinni á sólarhring var blóðþrýstingslækkun stöðug yfir 24 klst. tímabil og lækkaði slagbils- /þanbilsþrýstingur að meðaltali um 15,8/10,0 mmHG, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir gjöf 150 mg/12,5 mg skammts af Ifirmacombi hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) 100%. Hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) var 68% eftir gjöf Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg þegar blóðþrýstingur var mældur með manséttumæli hjá sjúklingum við komu á læknastofu, en 76% eftir gjöf Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg. Þessi áhrif á 24 klst. tímabili héldust án mikillar lækkunar blóðþrýstings við hámarksáhrif og eru í samræmi við örugga og virka blóðþrýstinglækkun á tímabili milli skammta sem gefnir eru einu sinni á sólarhring.

Hjá þeim sjúklingum þar sem meðferð með 25 mg skammti af hýdróklórtíaziði einu sér hefur ekki reynst nægjanleg til að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hefur slagbils- /þanbilsþrýstingur lækkað enn frekar um 11,1/7,2 mmHg að meðaltali, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, þegar irbesartan er bætt við meðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans í samsetningu með hýdróklórtíaziði koma í ljós strax eftir fyrsta skammtinn og eru orðin greinileg innan 1-2 vikna, en hámarksáhrif nást eftir 6-8 vikur. Í langtíma eftirfylgnirannsóknnum hafa áhrif irbesartans/hýdróklórtíaziðs haldist í meira en ár. Þótt það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega varðandi Ifirmacombi, hefur háþrýstingur hvorki komið fram aftur við notkun irbesartans né hýdróklórtíaziðs.

Áhrif samsetningar irbesartans og hýdróklórtíaziðs á sjúkdómsástand og dauðsföll hafa ekki verið könnuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíaziði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum vegna þeirra.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Ifirmacombi. Eins og á við um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið svara háþrýstingssjúklingar af svörtum kynstofni greinilega mun verr irbesartan einlyfjameðferð. Þegar irbesartan er gefið samtímis lágum skömmtum af hýdróklórtíaziði (t.d. 12,5 mg á sólarhring) eru blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni svipuð og hjá sjúklingum af hvítum kynstofni.

Verkun og öryggi

Virgni og öryggi samsetningar irbesartans og hýdróklórtíaziðs sem upphafsmeðferð við verulegum háþrýstingi (skilgreint sem sitjandi þanbilsþrýstingur ≥ 110 mmHg) voru metin í 8 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá samhliða hópum. Alls var 697 sjúklingum slembiraðað í tvo hópa, í hlutföllunum 2:1, sem fengu annaðhvort irbesartan/hýdróklórtíazið 150 mg/12,5 mg eða irbesartan 150 mg og var skammturinn aukinn kerfisbundið (systematically force-titrated) (áður en að svörun við lægri skammtinum hafði verið metin) eftir eina viku í irbesartan/hýdróklórtíazið 300 mg/25 mg eða irbesartan 300 mg í sömu röð.

Karlmenn voru 58% af þýðinu í rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga var 52,5 ár, 13% voru ≥ 65 ára og einungis 2% voru ≥ 75 ára. Tólf prósent (12%) sjúklinga voru með sykursýki, 34% voru með óhóflega blóðfituhækkun og algengasti hjarta- og æðakvillinn var stöðug hjartaöng hjá 3,5% sjúklinga.

Helsta markmið þessarar rannsóknar var að bera saman hlutfall sjúklinga þar sem náðst hafði stjórn á sitjandi þanbilsþrýstingi (sitjandi þanbilsþrýstingur < 90 mmHg) á 5. viku meðferðar. Hjá fjórtíu og sjö prósent (47,2%) sjúklinga sem fengu samsettu lyfjablönduna var lægsta gildi sitjandi þanbilsþrýstings < 90 mmHg borið saman við 33,2% sjúklinga á irbesartan einlyfjameðferð ($p = 0,0005$). Við upphaf rannsóknarinnar mældist blóðþrýstingur að meðaltali 172/113 mmHg í hvorum hóp fyrir sig og lækkun á sitjandi slagbils-/sitjandi þanbilsþrýstingi eftir fimm vikur var 30,8/24,0 mmHg hjá irbesartan/hýdróklórtíazið hópnum og 21,1/19,3 mmHg hjá irbesartan hópnum ($p < 0,0001$).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samsettu lyfjablönduna voru svipaðar og hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð hvað varðar gerð og tíðni. Meðan á 8 vikna meðferðinni stóð var ekki greint frá neinum tilfellum af yfirliði hjá hvorum hópnum. Í hópnum sem fékk samsettu lyfjablönduna voru 0,6% með lágþrýsting og 2,8% sjúklinga með sundl sem aukaverkun, fyrir hópinn sem fékk einlyfjameðferð voru töflurnar 0% og 3,1% í sömu röð.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsókuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með

ACE-hemli eða angiotensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarpýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarpýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahlvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs og irbesartans hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf hvors lyfs fyrir sig.

Frásög

Irbesartan og hýdróklórtíazíð verka við inntöku og umbrot er ekki nauðsynlegt fyrir virkni þeirra. Eftir inntöku Ifirmacombi er heildaraðgengi irbesartans 60-80% en 50-80% fyrir hýdróklórtíazíð. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi Ifirmacombi. Hámarksplasmaþétti næst 1,5-2 klst. eftir inntöku irbesartans og 1-2,5 klst. eftir inntöku hýdróklórtíazíðs.

Dreifing

Binding irbesartans við plasmaprótein er um 96% og smávægileg binding er við blóðkorn. Dreifingarrúmmál irbesartans er 53-93 lítrar. Hýdróklórtíazíð er 68% próteinbundið í plasma og sýnilegt dreifingarrúmmál þess 0,83-1,14 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg eykst frásög eftir inntöku hlutfallslega minna; skýring á þessu er ekki þekkt. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3,0-3,5 ml/mín. Loka helmingunartími fyrir brotthvarf irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi á plasmaþétti næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma ($< 20\%$) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmaþétti irbesartans hjá konum með háþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist loka-helmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Meðal helmingunartími hýdróklórtíazíðs í plasma er talinn vera 5-15 klst.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -irbesartans eða gjöf í bláæð, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrottnar í lifur með glúkúróníð samtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að oxun irbesartans sé fyrst og fremst með cytókróm P450-ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf irbesartans og umbrotsefna þess er bæði með galli og um nýru. Eftir annaðhvort inntöku á ^{14}C -irbesartani eða gjöf í bláæð, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi. Hýdróklórtíazið umbrottnar ekki en skilst fljótt út um nýru. Að minnsta kosti 61% af innteknum skammti skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og það skilst út í brjóstamjólk.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun, breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín. lengist brotthvarfshelmingunartími fyrir hýdróklórtíazið í 21 klst.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irbesartan/hýdróklórtíazið

Hugsanleg eituráhrif af samsetningu irbesartans/hýdróklórtíaziðs til inntöku voru metin í rottum og makakíöpum í rannsóknum sem stóðu í allt að 6 mánuði. Engin merki um eituráhrif, sem hafa þýðingu við notkun lyfsins handa mönnum, komu fram.

Eftirtaldir breytingar, sem komu fram í rottum sem fengu 10/10 mg/kg/sólarhring af samsetningu irbesartans/hýdróklórtíaziðs og makakíöpum sem fengu 90/90 mg/kg/sólarhring, komu einnig fram þegar annað af þessum tveimur lyfjum var notað eitt sér og/eða voru vegna áhrifa lágs blóðþrýstings (engar marktækar milliverkanir komu fram sem höfðu eiturhrif):

- breytingar á nýrum sem lýstu sér sem væg hækkun þvagsýru og kreatíníns í sermi og stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nálægum frumum við gaukulfrumur, en þær eru bein afleiðing af milliverkunum irbesartans við renín-angiótensín kerfið;
- lítilsháttar fækkun á gildum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, blóðkornahlutfall);
- flekkir í maga, magasár og staðbundið drep í magaslímhúð kom fram hjá nokkrum rottum í 6 mánaða rannsókn á eituráhrifum þegar gefnir voru skammtar sem voru 90 mg/kg/sólarhring af irbesartani, 90 mg/kg/sólarhring af hýdróklórtíaziði og 10/10 mg/kg/sólarhring af irbesartani/hýdróklórtíaziði. Þessar vefjaskemmdir komu ekki fram hjá makakíöpum;
- lækkun á kalíum í sermi vegna áhrifa hýdróklórtíaziðs, sem að hluta til var komið í veg fyrir þegar hýdróklórtíazið var gefið ásamt irbesartani.

Flest þau áhrif sem að framan greinir virðast koma fram vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans (hamlandi áhrif angiótensíns-II á renínlosun eru blokkuð og renínframleiðandi frumur örvaðar) og sjást einnig við notkun ACE-hemla. Þessar niðurstöður virðast ekki hafa þýðingu við notkun lækningalegra skammta af irbesartani/hýdróklórtíaziði hjá mönnum.

Enginn vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu irbesartan ásamt hýdróklórtíaziði í skömmtum sem valda eituráhrifum hjá verðandi mæðrum. Áhrif af samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíaziðs á frjósemi hafa ekki verið könnuð í dýrarrannsóknum þar sem hvorki hefur verið sýnt fram á neikvæð áhrif á frjósemi í dýrum né mönnum við notkun irbesartans eða hýdróklórtíaziðs eins sér. Í dýrarrannsóknum hafði hins vegar annar angiótensín-II hemill áhrif á þætti sem tengjast frjósemi þegar hann var gefinn einn sér. Þessar niðurstöður komu einnig fram við lága

skammta af þessum angítótensín-II blokka þegar hann var gefinn ásamt hýdróklórtíazíði.

Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram við samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíazíðs. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif við samtímis gjöf irbesartans og hýdróklórtíazíðs hafa ekki verið könnuð í dýrarannsóknunum.

Irbesartan

Engin merki um óeðlileg eitúraðhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í öðrum öryggisrannsóknunum á háum skömmtum af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, blóðkornahlutfalls). Við mjög háa skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem eru talin vera vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins sem leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Ennfremur olli irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nálægum frumum við gaukulfrumur (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum við ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans. Við ráðlagða skammta af irbesartani handa mönnum virðist stækkun frumna nálægt gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknunum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturveikunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eitúraðhrif (aukna holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagepípuþan eða húðbeðsbjúg) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kanínum varð fósturlát eða snemmkomin fósturvisnun (resorption) við skammta sem ollu umtalsverðum eiturveikunum hjá móðurdýri, að meðtöldu dauðsfalli. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, hvorki hjá rottum né kanínum.

Hýdróklórtíazíð

Tvívæðar vísbendingar um eiturveikun á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram í nokkrum rannsóknamódelum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Mannitól
Hýdroxýprópýlsellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur
Natríumsterkjuglýkólat
Talkúm
Makrógól 6000
Laxerolía, hert

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg og 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúð:

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm
Gult járnóxið (E172)
Rautt járnóxið (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúð:

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna (OPA/ál/PVC//ál): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 og 98 filmuhúðaðar töflur, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/673/017-024

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/673/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/003 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/004 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/11/673/006 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/007 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/008 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/673/009 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/010 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/011 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/012 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/11/673/014 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/015 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/016 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 25 mg af hýdróklórtíazíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/673/017 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/018 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/019 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/020 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/11/673/022 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/023 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/673/024 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Ifirmacombi 300 mg/25 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

irbesartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ifirmacombi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ifirmacombi
3. Hvernig nota á Ifirmacombi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ifirmacombi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ifirmacombi og við hverju það er notað

Ifirmacombi er blanda tveggja virkra efna, irbesartans og hýdróklórtíazíðs.

Irbesartan tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru undir heitinu angiotensín-II blokkar. Angiotensín-II er efni sem myndast í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Irbesartan hindrar bindingu angiotensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja (svonefndra tíazíð þvagræsilyfja) sem auka þvagútskilnað úr líkamanum og hafa þannig blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Þessi tvö virku efni í Ifirmacombi vinna saman og lækka blóðþrýsting meira en þegar þau eru notuð ein sér.

Ifirmacombi er notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi þegar meðferð með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki gefið viðunandi blóðþrýstingsstjórn.

2. Áður en byrjað er að nota Ifirmacombi

Ekki má nota Ifirmacombi

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir hýdróklórtíazíði eða fyrir einhverjum öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu** (Einnig er betra að forðast notkun Ifirmacombi snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- ef þú ert með **alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma**
- ef þú átt í **erfiðleikum með þvaglát**
- ef lækinn þinn telur að þú hafir **langvarandi há kalsíum eða lág kalíum gildi í blóði**
- ef þú ert með **sykursýki** eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækninn vita áður en Ifirmacombi er notað og ef eitthvert af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ert með **ígrætt nýra**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki
- ef þú ert með **rauða úlfa** (einnig þekkt sem lúpus eða helluroði)
- ef þú ert með **frumkomið aldósterónheilkenni** (ástand sem tengist of mikilli framleiðslu aldósterónhormóns, sem veldur uppsöfnun natríums og þar af leiðandi hækkun blóðþrýstings)
- ef þú færð húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd á meðan á meðferð stendur. Meðferð með hydrochlorothiazidi, einkum við langtíma notkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú notar Ifirmacombi.
- ef þú hefur fundið fyrir vandamálum við öndun eða lungu (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum) eftir töku hydrochlorothiazids. Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku Ifirmacombi á að leita læknaaðstoðar tafarlaust.
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Ifirmacombi. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Ifirmacombi.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má taka Ifirmacombi“.

Láttu lækninn vita ef þig grunar að þú sért (**eða gætir orðið**) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Ifirmacombi snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Þú átt einnig að segja læknum frá því:

- ef þú ert á **saltsnauðu fæði**
- ef þú finnur fyrir einkennum eins og **óeðlilegum þorsta, munnþurrki, almennu þróttleysi, sljóleika, vöðvaverkjum eða sinadrætti, ógleði, uppköstum eða óeðlilega hröðum hjartslætti**, en það getur verið merki um of mikil áhrif af hýdróklórtíazíði (innihaldsefni í Ifirmacombi)
- ef þú finnur fyrir að **húðin verður viðkvæmari fyrir sólinni** með einkennum sólbruna (svo sem roða, kláða, þrota eða blöðrumyndun) sem á sér stað hraðar en venjulega
- ef þú þarft að fara í **skurðaðgerð eða svæfingu**
- ef **breytingar verða á sjón eða ef þú finnur fyrir verk í öðru eða báðum augum** meðan á töku Ifirmacombi stendur. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku Ifirmacombi. Þetta getur leitt til varanlegrar sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað. Auknar líkur eru á þessari aukaverkun ef þú hefur sögu um ofnæmi fyrir penicillíni eða súlfonamíði. Þú skalt hætta meðferð með Ifirmacombi og leita til læknis.

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið jákvæðar.

Börn og unglingar

Ifirmacombi á ekki að gefa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Ifirmacombi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þvagræsandi lyf eins og hýdróklórtíazíð, sem er í Ifirmacombi, geta haft áhrif á önnur lyf. Lyf sem innihalda litíum á ekki að taka samtímis Ifirmacombi nema undir nákvæmu eftirliti læknis.

Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

- Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má taka Ifirmacombi“ og „Varaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltuppbót sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf eða önnur þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- sum hægðalyf
- lyf við þvagsýrugigt
- lækningalega skammta af D-vítamíni
- lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni
- lyf við sykursýki (repaglinid eða insúlín til inntöku)
- carbamazepín (lyf við flogaveiki).

Það er einnig mikilvægt að láta lækninn vita ef þú notar önnur lyf sem lækka blóðþrýsting, stera og krabbameinslyf, verkjalyf, lyf við liðagigt eða kólestryamín og kolestipól resín til að lækka kólesteról í blóði.

Ef Ifirmacombi er tekið með mat eða drykk

Ifirmacombi má taka með eða án matar.

Ef þú drekkur áfengi meðan þú ert á meðferð með Ifirmacombi gætir þú fundið fyrir auknum svima einkum þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu, vegna hýdróklórtíazíðs innihalds í lyfinu.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Láttu lækninn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Ifirmacombi áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Ifirmacombi l. Ekki er mælt með notkun Ifirmacombi á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagið

Segðu lækninum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Ifirmacombi hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er talið að Ifirmacombi hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Þó getur stöku sinnum orðið vart við svima eða þreytu þegar verið er að meðhöndla háan blóðþrýsting. Ef þú færð þessi einkenni skaltu ræða við lækninn áður en reynt er að aka eða stjórna stórum vélum.

Ifirmacombi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ifirmacombi

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmtun Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Ráðlagður skammtur af Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg er ein tafla á sólarhring. Í flestum tilvikum mun lækinn ávísar Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Lækinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í Ifirmacombi.

Ef þessi skammtur hjálpar ekki við að lækka blóðþrýstinginn hjá þér eins og þörf er á getur lækinn ávísað Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg handa þér.

Skömmtun Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Ráðlagður skammtur af Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg er ein tafla á sólarhring.

Í flestum tilvikum mun lækinn ávísar Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Lækinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í Ifirmacombi.

Ef þessi skammtur hjálpar ekki við að lækka blóðþrýstinginn hjá þér eins og þörf er á getur lækinn ávísað Ifirmacombi 300 mg/25 mg handa þér.

Skömmtun Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Ráðlagður skammtur af Ifirmacombi 300 mg/25 mg er ein tafla á sólarhring. Þennan skammt á ekki að hækka. Í flestum tilvikum mun lækinn ávísar Ifirmacombi 300 mg/25 mg þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Lækinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í Ifirmacombi.

Ef þetta lyf hjálpar ekki við að lækka blóðþrýstinginn hjá þér eins og þörf er á mun lækinn ávísar viðbótarmeðferð handa þér.

Aðferð við lyfjagjöf

Ifirmacombi er **til inntöku**. Gleypið töflurnar með nægum vökva (t.d. fullu vatnsglasi). Þú getur tekið Ifirmacombi með eða án matar. Reyndu að taka skammtinn á svipuðum tíma á hverjum degi. Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka Ifirmacombi þar til lækinn ákveður annað.

Hámarks blóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 6 - 8 vikum eftir að meðferð hefst.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Börn eiga ekki að taka Ifirmacombi

Ifirmacombi á ekki að gefa börnum yngri en 18 ára að aldri. Ef barn gleypir einhverjar töflur, á að hafa samband við lækni tafarlaust.

Ef gleymist að taka Ifirmacombi

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar og getur þurft að meðhöndla.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð á húð (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundna bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum sem taka irbesartan.

Ef þú færð eitthvert ofantalinna einkenna eða ef þú átt erfitt með öndun skaltu hætta töku Ifirmacombi og leita tafarlaust til læknis.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Koma örsjaldan fyrir: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu Ifirmacombi meðferð voru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði/uppköst
- óeðlileg þvaglát
- þreyta
- svimi (þar með talið þegar risið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukið magn ensíms (kreatínínasa), sem er mælikvarði á vöðva- og hjartastarfsemi eða aukið magn efna (blóðnitur og kreatínín í blóði) sem eru mælikvarði á starfsemi nýrna.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur
- yfirlið
- hraðari hjartsláttur
- andlitsroði
- bólga
- minnkuð kyngeta (vandamál við kynlíf)
- hugsanlega sýna blóðrannsóknir kalíum- og natríumskort.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu samsetningar irbesartans og hýdróklórtíazíðs

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum Ifirmacombi. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru:

- höfuðverkur,
- suð fyrir eyrum,
- hósti,
- truflanir á bragðskyni,
- meltingartruflanir,
- verkir í liðum og vöðvum,
- óeðlileg lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi,
- aukið magn kalíums í blóðinu,
- ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi,
- einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Eins og við á um öll lyf sem innihalda tvö virk efni er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir komi fram af hvoru efni fyrir sig.

Aukaverkanir sem tengjast irbesartani einu og sér

Auk framangreindra aukaverkana hefur einnig verið tilkynnt um verk fyrir brjósti, veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmislost), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem eru bráðnauðsynlegar fyrir storknun blóðs) og lág gildi blóðsykurs.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði einu sér

Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), lystarleysi; óþægindi í maga; magakrampar; hæðatregða; gula (gullitun húðar og/eða hvítu í augum); brisbólga, sem lýsir sér sem verulegur verkur ofarlega í kvið, oft með ógleði og uppköstum; svefntruflanir; þunglyndi; þokusýn; sjónsviðsskerðing eða verkur í augum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku); skortur á hvítum blóðkornum, sem getur leitt til tíðra sýkinga, sóttthiti; fækkun blóðflagna (blóðfrumur, nauðsynlegar fyrir storknun blóðsins), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem einkennist af þreytu, höfuðverk, mæði við líkamsáreynslu, svima og fölu útliti; nýrnasjúkdómur; lungnasjúkdómur þar með talin lungnabólga og vökvasöfnun í lungum; aukin viðkvæmni húðar fyrir sól; bólga í æðum; húðsjúkdómur sem einkennist af húðflögnun út um allan líkamann; rauðir úlfar (helluroði), sem einkennist af útbrotum sem geta verið í andliti, á hálsi og í hársverði; ofnæmisviðbrögð; máttleysi og vöðvakrampar; breytt hjartsláttartíðni; lágþrýstingur eftir að breytt er um líkamsstöðu; bólga í munnvatnaskirtlum; há blóðsykursgildi; sykur í þvagi; hækkun á sumum tegundum blóðfitu; hátt gildi þvagsýru í blóði, sem getur valdið þvagsýrugigt. **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir** (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Brátt andnaðarheilkenni (meðal einkenna eru mikil mæði, hiti, máttleysi og rugl).

Vitað er að aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði geta aukist með auknum skammti af hýdróklórtíazíði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ifirmacombi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ifirmacombi inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru irbesartan og hýdróklórtíazíð.
Hver Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani (sem irbesartanhýdróklóríð) og 25 mg af hýdróklórtíazíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
mannítól, hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur hýdroxýprópýlsellulósi, natríumsterkjuglýkólat, talkúm, makrógól 6000, hert laxerolía í töflukjarnanum og pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól, talkúm, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172) í filmuhúðinni. Sjá

kafla 2 „Ifirmacombi inniheldur natríum“.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

mannítól, hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur hýdroxýprópýlsellulósi, natríumsterkjuglýkólat, talkúm, makrógól 6000, hert laxerolía í töflukjarnanum og pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól og talkúm í filmuhúðinni. Sjá kafla 2 „Ifirmacombi inniheldur natríum“.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

mannítól, hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur hýdroxýprópýlsellulósi, natríumsterkjuglýkólat, talkúm, makrógól 6000, hert laxerolía í töflukjarnanum og pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól, talkúm, gult járnoxíð (E172) og rautt járnoxíð (E172) í filmuhúðinni. Sjá kafla 2 „Ifirmacombi inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Ifirmacombi og pakkningastærðir

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Fölbleikar, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur (töflur).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Hvítar, tvíkúptar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur (töflur).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Fölbleikar, tvíkúptar, hylkisлага, filmuhúðaðar töflur (töflur).

Öskjur með 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 og 98 filmuhúðuðum töflum eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. 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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.