

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Deze vaste dosiscombinatie is bestemd voor volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat behandeld kan worden met irbesartan of hydrochloorthiazide alleen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ifirmacombi kan eenmaal daags worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Dosistitratie met de afzonderlijke componenten (d.w.z. irbesartan en hydrochloorthiazide) kan worden aanbevolen.

Indien klinisch aangewezen, kan overschakeling van monotherapie op vaste combinaties worden overwogen:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kan worden gebruikt bij patiënten bij wie de bloeddruk niet

- adequaat behandeld kan worden met hydrochloorthiazide of irbesartan 150 mg alleen.
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kan worden gebruikt bij patiënten die niet adequaat kunnen behandeld worden met irbesartan 300 mg of met Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg kan worden gebruikt bij patiënten die niet adequaat behandeld kunnen worden met Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Doseringen hoger dan 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide eenmaal daags gegeven worden niet aanbevolen.

Indien nodig kan Ifirmacombi met een ander antihypertensivum gecombineerd worden (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Vanwege het bestanddeel hydrochloorthiazide wordt Ifirmacombi niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij deze patiënten wordt de voorkeur gegeven aan lisdiuretica boven thiazidediuretica. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctievermindering bij wie de creatinineklaring ≥ 30 ml/min bedraagt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Ifirmacombi is niet bestemd voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Thiazidediuretica dienen terughoudend gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie hoeft de dosering van Ifirmacombi niet te worden aangepast (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosering van Ifirmacombi niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Ifirmacombi wordt afgeraden voor kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonamidederivaten (hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie.
- Ernstige leverfunctievermindering, biliaire cirrose en cholestase.
- Het gelijktijdig gebruik van Ifirmacombi met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie – Patiënten met volumedepletie:

Bij hypertensieve patiënten zonder andere risicofactoren voor hypotensie is Ifirmacombi zelden in verband gebracht met symptomatische hypotensie. Symptomatische hypotensie kan naar verwachting optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, diëtische zoutbeperking, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen dienen te worden

gecorrigeerd voordat met de behandeling van Ifirmacombi begonnen wordt.

Nierarteriostenose - Renovasculaire hypertensie:

Patiënten met bilaterale nierarteriostenose of een stenose van de arterie naar slechts één werkende nier, lopen een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie, wanneer ze behandeld worden met ACE-remmers of angiotensine-2-receptorantagonisten. Hoewel dit voor Ifirmacombi niet beschreven is, dient met een soortgelijk effect rekening te worden gehouden.

Verminderde nierfunctie en niertransplantatie:

Als Ifirmacombi wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt periodieke controle van de serumkalium-, serumcreatinine- en serumurinezuurspiegel aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van Ifirmacombi bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Ifirmacombi dient niet te worden gebruikt door patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Aan thiazidediuretica gerelateerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierfunctieverlies. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctievermindering bij wie de creatinineklaring ≥ 30 ml/min bedraagt. Echter, bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min maar < 60 ml/min), dient de vaste dosiscombinatie voorzichtig te worden gebruikt.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Verminderde leverfunctie:

Thiazidediuretica dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien geringe veranderingen in de vloeistof- en elektrolytbalans hepatisch coma kunnen induceren. Er is geen klinische ervaring met Ifirmacombi bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij andere vasodilatoren, is speciale aandacht nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme:

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Derhalve wordt het gebruik van Ifirmacombi niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten:

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie remmen. Een latent aanwezige diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiazidediuretica. Irbesartan kan hypoglykemie induceren, vooral bij diabetische patiënten. Bij patiënten behandeld met insuline of antidiabetica moet een geschikte bloedglucosemonitoring overwogen worden; een dosis-aanpassing van insuline of antidiabetica kan vereist zijn wanneer aangewezen (zie rubriek 4.5).

Verhoging van de cholesterol- en triglyceridenspiegels zijn in verband gebracht met de behandeling met thiazidediuretica; echter, bij een dosering van 12,5 mg zoals deze voorkomt in Ifirmacombi, zijn er slechts geringe of zelfs geen effecten gemeld.

Bij bepaalde patiënten die met thiazidediuretica behandeld worden kan hyperurikemie optreden of kan

jicht acuut worden.

Elektrolytverstoringen:

Zoals voor alle patiënten die thiazidediuretica gebruiken geldt, dient een periodieke bepaling van de serumelektrolyten uitgevoerd te worden na geschikte tijdsintervallen.

Thiazidediuretica, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring van de vloeistof- of de elektrolytbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken.

Voortekenen van verstoringen in de vloeistof- of elektrolytbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken.

Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdige behandeling met irbesartan de door diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterke diurese, bij patiënten die onvoldoende elektrolyten innemen en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of ACTH. Daarentegen kan door het bestanddeel irbesartan in Ifirmacombi, hyperkaliëmie optreden. Dit geldt met name bij gelijktijdig nierfunctieverlies en/of hartfalen en bij diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt adequate controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium-bevattende zoutvervangingsmiddelen dienen voorzichtig gecombineerd te worden met Ifirmacombi (zie rubriek 4.5).

Er is geen bewijs dat irbesartan de door diuretica veroorzaakte hyponatriëmie zou doen verminderen of doen voorkomen. Het chloridetekort is doorgaans mild en behoeft meestal geen behandeling.

Thiazidediuretica kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en geringe verhoging van het serumcalcium veroorzaken zonder dat hierbij een afwijking van het calciummetabolisme bekend is. Opvallende hypercalciëmie kan het bewijs zijn van een latente hyperparathyreoïdie. Alvorens een test uit te voeren op de functie van de bijnierschlieren, dient het gebruik van thiazidediuretica gestaakt te worden.

Er is aangetoond dat thiazidediuretica de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder irbesartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van irbesartan/hydrochloorthiazide worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Lithium:

De combinatie van lithium en Ifirmacombi wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anti-dopingtest:

De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat geven in een anti-dopingtest.

Algemeen:

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (b.v. patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriostenose), is de behandeling met ACE-remmers of angiotensine-2-receptorantagonisten die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen (zie rubriek 4.5). Net als bij andere antihypertensiva kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses zijn beschreven bij het gebruik van thiazidediuretica.

Gevalen van fotosensitiviteitsreacties zijn gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Indien fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Indien opnieuw de toediening van het diureticum noodzakelijk geacht wordt, is het aan te raden om blootgestelde lichaamsdelen te beschermen tegen de zon of kunstmatig UV-A.

Zwangerschap:

Therapie met angiotensine-2-receptor antagonist mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Hoewel hydrochloorthiazide een sulfonamide is, zijn er tot dusver alleen geïsoleerde gevallen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom gemeld met hydrochloorthiazide. Symptomen, waaronder acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn treden meestal op binnen uren of weken na starten met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van het geneesmiddel. Overweging van directe medicamenteuze of operatieve behandelingen kan nodig zijn als de intra-oculaire druk niet onder controle te brengen is. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn (zie rubriek 4.8).

Niet-melanome huidkanker:

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit:

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Ifirmacombi te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva:

De antihypertensieve werking van Ifirmacombi kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva. Irbesartan en hydrochloorthiazide (bij doseringen tot 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide) zijn veilig gecombineerd met andere antihypertensiva waaronder calciumantagonisten en bètablokkers. Een voorafgaande behandeling met hoog gedoseerde diuretica kan volumedepletie en het risico van hypotensie tot gevolg hebben, wanneer met de behandeling met irbesartan, met of zonder thiazidediureticum, begonnen wordt, tenzij de volumedepletie eerst gecorrigeerd wordt (zie rubriek 4.4).

Aliskiren-bevattende middelen of ACE-remmers:

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Lithium:

Reversibele toenames van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Soortgelijke effecten zijn tot nu zeer zelden beschreven voor irbesartan. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazidediuretica waardoor de kans op lithiumtoxiciteit door Ifirmacombi zou kunnen toenemen. De combinatie van lithium en Ifirmacombi wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Geneesmiddelen die het kalium beïnvloeden:

Het kaliumuitscheidend effect van hydrochloorthiazide wordt verminderd door het kaliumsparend effect van irbesartan. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium zou naar verwachting echter versterkt worden door andere geneesmiddelen die in verband gebracht zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (b.v. andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G (natriumzout)). Daarentegen kan op grond van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem afzwakken, het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparinenatrium), tot verhogingen van het serumkalium leiden. Bij risicopatiënten wordt adequate monitoring van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen in het serumkalium:

Periodieke controle van het serumkalium wordt aanbevolen als Ifirmacombi toegediend wordt in combinatie met geneesmiddelen die door een verstoring van het serumkalium kunnen worden beïnvloed (b.v. digitalisglycosiden, antiaritmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's):

Wanneer angiotensine-2-receptorantagonisten gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (b.v. selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensief effect verzwakken.

Zoals bij ACE-remmers, kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoogd serumkalium met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie dient, met name bij ouderen, met voorzichtigheid te worden gegeven. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en monitoring van de nierfunctie dient te worden overwogen na aanvang van een combinatiebehandeling en daarna periodiek.

Repaglinide:

irbesartan kan OATP1B1 remmen. In een klinisch onderzoek werd gemeld dat irbesartan de C_{max} en het AUC van repaglinide (substraat van OATP1B1) respectievelijk 1,8 maal en 1,3 maal verhoogt

wanneer het 1 uur vóór repaglinide wordt toegediend. In een ander onderzoek werd geen relevante farmacokinetische interactie gemeld wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom kan dosisaanpassing van een antidiabetische behandeling zoals repaglinide nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over interacties met irbesartan:

In klinische onderzoeken werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door glucuronidering. Er zijn geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer irbesartan gelijktijdig werd toegediend met warfarine, een geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt door CYP2C9. De effecten van CYP2C9-inductoren, zoals rifampicine, op de farmacokinetiek van irbesartan zijn niet onderzocht. De farmacokinetiek van digoxine werd niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van irbesartan.

Aanvullende informatie over interacties met hydrochloorthiazide:

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende middelen een interactie aangaan met thiazidediuretica:

Alcohol: potentiëring van orthostatische hypotensie kan optreden;

Antidiabetica (orale antidiabetica en insulinen): het kan nodig zijn de dosis van de antidiabetica aan te passen (zie rubriek 4.4);

Colestyramine- en colestipolharsen: de absorptie van hydrochloorthiazide is geremd bij aanwezigheid van anionenuitwisselende harsen. Ifirmacombi dient tenminste een uur voor of vier uur na gebruik van deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

Corticosteroiden, ACTH: elektrolytdepletie, met name hypokaliëmie, kan toenemen;

Digitalisglycosiden: de door thiazidediuretica-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen de door digitalis-geïnduceerde aritmieën gemakkelijker doen ontstaan (zie rubriek 4.4);

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen: de toediening van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen kan bij sommige patiënten het diuretisch, natriuretisch en antihypertensief effect van thiazidediuretica verminderen;

Bloeddrukverhogende aminen (b.v. norepinefrine): het effect van bloeddrukverhogende aminen kan afnemen, doch niet in voldoende mate om van hun gebruik af te zien;

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (b.v. tubocurarine): hydrochloorthiazide kan het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia potentiëren;

Anti-jicht middelen: omdat hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen, kan het nodig zijn de dosis van anti-jichtmiddelen aan te passen. Verhoging van de dosis van probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties voor allopurinol doen toenemen;

Calciumzouten: thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Als calciumsupplementen of calciumsparende middelen (b.v. vitamine D-preparaten) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels gecontroleerd te worden en de calciumdosering dienovereenkomstig te worden aangepast;

Carbamazepine: gelijktijdig gebruik van carbamazepine en hydrochloorthiazide is geassocieerd met het risico op symptomatische hyponatriëmie. Elektrolyten moeten worden gemonitord tijdens het gelijktijdig gebruik van deze middelen. Indien mogelijk, moet een diureticum van een andere klasse worden gebruikt.

Andere interacties: het hyperglycemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan versterkt worden

door thiazidediuretica. Anticholinergica (b.v. atropine, biperideen) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen door afname van de gastro-intestinale motiliteit en de ledigingssnelheid van de maag. Thiazidediuretica kunnen het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen. Thiazidediuretica kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen (b.v. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve werking versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Angiotensine-II-Receptorantagonisten (AIIRAs):

Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptor antagonisten, kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een andere behandeling.

Blootstelling aan angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-2-receptor antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester. Dierstudies bieden niet voldoende informatie. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide, kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentale perfusie in gevaar brengen en kan het foetale en neonatale effecten tot gevolg hebben, zoals icterus, verstoring van de elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor gestationeel oedeem, gestationele hypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderd plasmavolume en placentale hypoperfusie, zonder gunstig effect op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in uitzonderlijke situaties waar geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Omdat Ifirmacombi hydrochloorthiazide bevat, wordt het niet geadviseerd in het eerste trimester van de zwangerschap. Vóór een geplande zwangerschap dient er omgeschakeld te worden naar een geschikte andere behandeling.

Borstvoeding:

Angiotensine-II-Receptorantagonisten (AIIRAs):

Doordat er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van Ifirmacombi tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, wordt Ifirmacombi afgeraden. Tijdens deze periode hebben andere behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel de voorkeur, in het bijzonder tijdens het geven van borstvoeding aan pasgeborenen en prematuren.

Het is niet bekend of irbesartan/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat irbesartan/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hooggedoseerde thiaziden die intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Ifirmacombi tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Ifirmacombi toch gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid:

Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid van behandelde ratten en hun nakomelingen tot aan de dosering waarbij de eerste tekenen van toxiciteit bij de ouderdieren optraden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen, is het onwaarschijnlijk dat Ifirmacombi een invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, dient men er rekening mee te houden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling van hypertensie.

4.8 Bijwerkingen

Irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie:

Van de 898 hypertensiepatiënten die verschillende doseringen van irbesartan/hydrochloorthiazide (variërend van: 37,5 mg/6,25 mg tot 300 mg/25 mg) ontvingen tijdens placebogecontroleerde onderzoeken, ondervond 29,5% van de patiënten bijwerkingen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid (5,6%), vermoeidheid (4,9%), misselijkheid/braken (1,8%), en abnormaal plassen (1,4%). Daarnaast werden verhogingen van serumureum (2,3%), creatinekinase (1,7%) en creatinine (1,1%) ook vaak waargenomen tijdens de onderzoeken.

Tabel 1 toont de spontaan waargenomen bijwerkingen en de waargenomen bijwerkingen van placebogecontroleerde onderzoeken.

Het voorkomen van bijwerkingen zoals hierna beschreven is omschreven volgens de volgende conventie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen tijdens placebogecontroleerde onderzoeken en spontaan gemelde bijwerkingen

<i>Onderzoeken</i>	Vaak:	verhogingen van serumureum, creatinine en creatinekinase
	Soms:	verlagingen van serumkalium en -natrium
<i>Hartaandoeningen</i>	Soms:	syncope, hypotensie, tachycardie, oedeem
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak:	duizeligheid
	Soms:	orthostatische duizeligheid
	Niet bekend:	hoofdpijn
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Niet bekend:	tinnitus
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Niet bekend:	hoesten
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Vaak:	misselijkheid/braken
	Soms:	diarree
	Niet bekend:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak:	abnormaal plassen
	Niet bekend:	verminderde nierfunctie waaronder geïsoleerde gevallen van nierfalen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)
<i>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Soms:	gezwollen ledematen
	Niet bekend:	artralgie, myalgie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend:	hyperkaliëmie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Soms:	blozen
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak:	vermoeidheid
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend:	zeldzame gevallen van overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem, rash, urticaria
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Soms:	geelzucht
	Niet bekend:	hepatitis, abnormale leverfunctie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Soms:	seksuele dysfunctie, libidoveranderingen

Additionele informatie over de afzonderlijke bestanddelen:

Als toevoeging tot de bovengenoemde bijwerkingen voor het combinatie product, kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder voor een van individuele bestanddelen zijn gemeld. Deze bijwerkingen kunnen mogelijk voorkomen bij Ifirmacombi. De tabellen 2 en 3 hieronder laten in detail de gerapporteerde bijwerkingen zien van de individuele bestanddelen van Ifirmacombi.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van **irbesartan** alleen

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms:	pijn op de borst
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	Niet bekend:	anemie, trombocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	Niet bekend:	anafylactische reactie inclusief anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	Niet bekend:	hypoglykemie
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen:</i>	Zelden:	intestinaal angio-oedeem

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van **hydrochloorthiazide** alleen.

<i>Onderzoeken</i>	Niet bekend:	elektrolytverstoringen (waaronder hypokaliëmie en hyponatriëmie, zie rubriek 4.4), hyperurikemie, glucosurie, hyperglykemie, toenames in cholesterol en triglyceriden
--------------------	--------------	---

<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet bekend:	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) ¹
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend:	hartritmestoornissen
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Niet bekend:	aplastische anemie, beenmergremming, neutropenie/agranulocytose, hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Niet bekend:	vertigo, paresthesie, licht gevoel in het hoofd, rusteloosheid
<i>Oogaandoeningen</i>	Niet bekend:	tijdelijk wazig zien, xanthopsie, choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut nauwe-kamerhoekglaucoom
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Zeer zelden:	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend:	respiratoire problemen (waaronder pneumonie en pulmonaal oedeem)
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Niet bekend:	pancreatitis, anorexie, diarree, constipatie, maagirritatie, sialoadenitis, verlies van eetlust
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend:	interstitiële nefritis, nierfunctiestoornissen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Niet bekend:	anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse, necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis), lupus erythematoses-achtige huidverschijnselen, heractivering van cutane lupus erythematoses, lichtgevoeligheidsreacties, rash, urticaria
<i>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Niet bekend:	zwakheid, spierspasmen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend:	orthostatische hypotensie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend:	koorts
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Niet bekend:	geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
<i>Psychische stoornissen</i>	Niet bekend:	depressie, slaapstoornissen

¹ Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

De dosis-afhankelijke bijwerkingen van hydrochloorthiazide (met name elektrolytverstoringen) kunnen toenemen bij toenemende hoeveelheid hydrochloorthiazide.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Ifirmacombi. De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de tijd die verstreken is na inname en de ernst van de symptomen. Voorgestelde maatregelen omvatten het opwekken van braken en/of maagspoelen. Geactiveerde kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. Serumelektrolyten en -creatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Als

hypotensie optreedt, dient de patiënt in liggende positie te worden gebracht en dient snel zout en vocht te worden toegediend.

De meest waarschijnlijke symptomen van overdosering met irbesartan zijn naar verwachting hypotensie en tachycardie; bradycardie zou ook kunnen optreden.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytdepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. De meest gebruikelijke symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan spierspasmen tot gevolg hebben en/of de hartritmestoornissen als gevolg van het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica doen verergeren.

Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De mate waarin hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-2-antagonisten en diuretica, ATC-code, C09DA04

Werkingsmechanisme

Ifirmacombi is een combinatie van een angiotensine-2-receptorantagonist, irbesartan, en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze geneesmiddelen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk meer verlaagd wordt dan door elke component afzonderlijk.

Irbesartan is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine-2-receptor (AT1-subtype)-antagonist. Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine-2 die tot stand komen via de AT1-receptor, ongeacht de oorsprong of synthesroute van angiotensine-2. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-2 (AT1)-receptoren leidt tot een verhoging van de plasmareninespiegels en de angiotensine-2-spiegels en in een afname van de plasma-aldosteronconcentratie. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels bij patiënten zonder risico op elektrolytverstoringen (zie rubrieken 4.4 en 4.5), niet in belangrijke mate beïnvloed door irbesartan alleen. Irbesartan remt niet het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-2 genereert en tevens bradykinine afbreekt tot onwerkzame metabolieten. Irbesartan heeft geen metabole activatie nodig om werkzaam te zijn.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiazidediuretica beïnvloeden het renale tubulaire mechanisme van de reabsorptie van elektrolyten, waardoor op een directe wijze de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden wordt verhoogd. Het diuretisch effect van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume. Het verhoogt de plasmarenine-activiteit en de aldosteronsecretie, met als gevolg een toename van het kalium- en bicarbonaatverlies in de urine en een afname van het serumkalium. Waarschijnlijk door blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem, neigt het gelijktijdig gebruik van irbesartan het kaliumverlies veroorzaakt door deze diuretica, tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide begint de diurese binnen 2 uur, is na ongeveer 4 uur maximaal en houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Over het therapeutisch doseringsbereik geeft de combinatie van hydrochloorthiazide en irbesartan een dosis-afhankelijke, additieve verlaging van de bloeddruk. De toevoeging van 12,5 mg hydrochloorthiazide aan 300 mg irbesartan eenmaal daags, bij patiënten die niet adequaat behandeld konden worden met 300 mg irbesartan alleen, leidde tot een verdere, voor placebo-gecorrigeerde, verlaging van de diastolische bloeddruk tijdens de dalperiode (24 uur na inname) van 6,1 mmHg. De combinatie van 300 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide resulteerde in algehele voor placebo-gecorrigeerde afnames van de systolische/diastolische bloeddrukken tot 13,6/11,5 mmHg.

Beperkte gegevens (7 van de 22 patiënten) geven aan dat patiënten die niet adequaat behandeld worden door de 300 mg/12,5 mg combinatie kunnen reageren wanneer de dosis wordt verhoogd naar 300 mg/25 mg. Bij deze patiënten werd een oplopend bloeddrukverlagend effect gezien voor zowel de systolische als diastolische bloeddruk (respectievelijk 13,3 en 8,3 mmHg).

Bij patiënten met een lichte tot matige hypertensie, resulteerde eenmaal daagse dosering met 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide in gemiddelde, voor placebo-gecorrigeerde, systolische/diastolische bloeddrukdalingen tijdens de dalperiode (24 uur na inname) van 12,9/6,9 mmHg. Maximale effecten traden na 3-6 uur op. Tijdens ambulatoire bloeddrukmeting gaf eenmaal daagse toediening van de combinatie van 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide een consistente bloeddrukdaling gedurende 24 uur, met gemiddelde 24-uurs, voor placebogecorrigeerde, systolische/diastolische verlagingen van 15,8/10,0 mmHg. Tijdens ambulatoire bloeddrukmeting waren de dal-tot-piek effecten van Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg 100%. Bij meting met een manchet tijdens het bezoek waren de dal-tot-piek effecten voor Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg 68% en voor Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg 76%. Deze 24-uurs effecten werden gezien zonder excessieve bloeddrukdalingen tijdens de piek-periode en zijn consistent met een veilige en effectieve bloeddrukverlaging gedurende het eenmaal daagse doseringsinterval.

Bij patiënten die niet adequaat behandeld konden worden met 25 mg hydrochloorthiazide alleen, resulteerde toevoeging van irbesartan in een extra gemiddelde, voor placebo-gecorrigeerde, verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 11,1/7,2 mmHg.

Het bloeddrukverlagend effect van irbesartan in combinatie met hydrochloorthiazide is meetbaar na de eerste dosis en duidelijk aanwezig binnen 1-2 weken; een maximaal effect treedt na 6-8 weken op. Tijdens lange termijn vervolgonderzoeken bleef irbesartan/hydrochloorthiazide meer dan één jaar werkzaam. Hoewel dit niet specifiek onderzocht is met Ifirmacombi, werd 're-bound'-hypertensie niet gezien bij irbesartan of bij hydrochloorthiazide.

Het effect van de combinatie irbesartan en hydrochloorthiazide op morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht. Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat lange termijn behandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit vermindert.

De werkzaamheid van Ifirmacombi wordt niet beïnvloed door leeftijd of geslacht. Zoals ook het geval is met andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine systeem hebben negroïde hypertensiepatiënten een merkbaar lagere respons op een monotherapie irbesartan. Bij gelijktijdige toediening van irbesartan met een lage dosering hydrochloorthiazide (b.v. 12,5 mg per dag) benadert het antihypertensieve effect bij negroïde patiënten dat bij niet- negroïde patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van de combinatie met irbesartan en hydrochloorthiazide als initiële therapie voor ernstige hypertensie (gedefinieerd als SeDBP $\geq$ 110 mmHg) is geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd, 8-weeks, parallel-arm onderzoek. 697 patiënten werden in totaal gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar een behandeling met irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg of irbesartan 150 mg. Vervolgens werd de dosering opgehoogd na 1 week (voordat de reactie op de lagere dosering werd geëvalueerd) naar respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg en irbesartan 300 mg.

Het onderzoek omvatte 58% mannen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 52,5 jaar, waarvan 13% $\geq$ 65 jaar oud waren en slechts 2% $\geq$ 75 jaar oud. Twaalf procent (12%) van de patiënten had diabetes, 34% had hyperlipidemie en de meest voorkomende cardiovasculaire aandoening in de groep was stabiele angina pectoris (3,5% van de patiënten).

Het primaire doel van dit onderzoek was om te vergelijken hoeveel patiënten een gecontroleerde SeDBP (SeDBP $<$ 90 mmHg) hadden na behandeling op week 5. Zevenenvertig procent (47,2%) van de patiënten met de combinatie bereikte een SeDBP $<$ 90 mmHg vergeleken met 33,2% patiënten op

irbesartan alleen ($p = 0,0005$). Bij aanvang was de gemiddelde bloeddruk ongeveer 172/113 mmHg in beide groepen en de afname van de SeSBP/SeDBP na vijf weken was 30,8/24,0 mmHg en 21,1/19,3 mmHg voor respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide en irbesartan ($p < 0,0001$).

Incidentie en type van de bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met deze combinatie waren vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel voor patiënten behandeld met de monotherapie. Gedurende de 8-weken durende behandelingsperiode werden in geen van beide groepen gevallen van syncope gemeld. 0,6% en 0% patiënten had als bijwerking hypotensie en 2,8% en 3,1% de bijwerking duizeligheid, in respectievelijk de combinatie- en de monotherapiegroep.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23- 1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\,000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\,000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en irbesartan heeft geen effect op de farmacokinetiek van de afzonderlijke middelen.

Absorptie

Irbesartan en hydrochloorthiazide zijn oraal actieve middelen en behoeven geen biotransformatie om werkzaam te worden. Na orale toediening van Ifirmacombi is de absolute orale biologische beschikbaarheid van irbesartan 60-80% en van hydrochloorthiazide 50-80%. Voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van Ifirmacombi. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties van irbesartan na 1,5-2 uur op en die van hydrochloorthiazide na 1-2,5 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van irbesartan is ongeveer 96%, met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het verdelingsvolume van irbesartan is 53-93 liter. De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 68% en het schijnbaar verdelingsvolume is 0,83-1,14 l/kg.

Lineariteit/non-lineariteit

Irbesartan vertoont lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek over het doseringsbereik van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele verhoging gezien van de absorptie na inname van doses groter dan 600 mg; het mechanisme hierachter is niet bekend. De totale lichaamsklaring en de klaring door de nier bedragen respectievelijk 157-176 en 3,0-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan bedraagt 11-15 uur. 'Steady state'-plasmaconcentraties worden bereikt binnen drie dagen na aanvang van het eenmaal-daagse doseringsschema. Een beperkte cumulatie van irbesartan (< 20%) in het plasma wordt gezien na herhaalde eenmaal-daagse toediening. In een studie werden bij vrouwelijke hypertensiepatiënten iets hogere irbesartanplasmaconcentraties gezien. Echter, de halfwaardetijd en cumulatie van irbesartan bleven ongewijzigd. Vrouwen behoeven geen dosisaanpassing. De AUC- en Cmax -waarden van irbesartan waren in oudere personen (≥ 65 jaar) iets hoger dan in jonge personen (18-40 jaar). Echter, de terminale halfwaardetijd was niet belangrijk gewijzigd. Oudere patiënten behoeven geen dosisaanpassing. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van hydrochloorthiazide varieert van 5-15 uur.

Biotransformatie

Na orale en intraveneuze toediening van ¹⁴C-irbesartan, kan 80-85% van de in plasma circulerende radioactiviteit aan onveranderd irbesartan worden toegeschreven. Irbesartan wordt in de lever omgezet door glucuronideconjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metabooliet is irbesartanglucuronide (ongeveer 6%). Onderzoeken *in vitro* tonen aan dat irbesartan voornamelijk geoxideerd wordt door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het iso-enzym CYP3A4 heeft een verwaarloosbaar effect.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metaboliëten worden zowel via de gal als via de nieren uitgescheiden. Zowel na orale als na intraveneuze toediening van ¹⁴C-irbesartan wordt ca. 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en de rest in de feces. Minder dan 2% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd irbesartan. Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nieren uitgescheiden. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden. Hydrochloorthiazide passeert wel de placenta maar niet de bloedhersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij hemodialysepatiënten zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Irbesartan wordt niet door hemodialyse verwijderd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min, is gemeld dat de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide toeneemt tot 21 uur.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met lichte tot matige cirrose zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Er zijn geen onderzoeken verricht bij patiënten met ernstige

leverfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Irbesartan/hydrochloorthiazide

In onderzoeken die tot 6 maanden duurden werd de mogelijke toxiciteit van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide na orale toediening onderzocht bij ratten en makaken. Er werden geen toxicologische bevindingen gedaan die relevant zijn voor het therapeutisch gebruik bij de mens.

De volgende veranderingen, gevonden bij ratten en makaken die de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide in hoeveelheden van 10/10 en 90/90 mg/kg/dag kregen, werden ook gezien met elk van de afzonderlijke geneesmiddelen en/of waren secundair aan de bloeddrukverlagingen (er werden geen significante toxicologische interacties waargenomen):

- veranderingen van de nier, gekarakteriseerd door geringe veranderingen in serumureum en serumcreatinine, en hyperplasie/hypertrofie van het juxtaglomerulaire apparaat, die een direct gevolg zijn van de interactie van irbesartan met het renine-angiotensinesysteem;
- geringe afnames van erythrocytparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet);
- maagverkleuring, ulcera en focale necrose van de maagmucosa werden gezien bij enkele ratten in een 6 maanden toxiciteitsstudie met irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochloorthiazide 90 mg/kg/dag en irbesartan/hydrochloorthiazide 10/10 mg/kg/dag. Deze laesies werden niet gezien bij makaken;
- verlagingen van het serumkalium als gevolg van hydrochloorthiazide die gedeeltelijk werden voorkomen wanneer hydrochloorthiazide in combinatie met irbesartan werd gegeven.

De meeste van bovengenoemde effecten blijken het gevolg te zijn van de farmacologische werking van irbesartan (blokkade van de door angiotensine-2-geïnduceerde remming van de reninevrijzetting, met stimulering van de renineproducerende cellen) en treden ook op met ACE-remmers. Deze bevindingen blijken niet relevant te zijn voor het gebruik van therapeutische doseringen irbesartan/hydrochloorthiazide bij de mens.

Er zijn geen teratogene effecten gezien bij ratten die een combinatie kregen van irbesartan en hydrochloorthiazide in doseringen die bij de moeder toxische effecten veroorzaakten. Het effect van irbesartan/hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid is niet bij dieren onderzocht, aangezien er geen bewijs is voor nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij dieren en mensen na toediening van zowel irbesartan als hydrochloorthiazide tijdens monotherapie. Daarentegen had monotherapie met een andere angiotensine-2-antagonist wel een nadelige invloed op vruchtbaarheidsparameters. Deze bevindingen werden ook gedaan wanneer deze andere angiotensine-2-antagonist in lagere doseringen werd gecombineerd met hydrochloorthiazide.

Bij gebruik van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide is er geen bewijs gevonden van mutageniciteit of clastogeniciteit. De potentiële carcinogeniteit van de combinatie van irbesartan en hydrochloorthiazide is niet bij dieren onderzocht.

Irbesartan

Er is geen bewijs gevonden voor abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante doseringen. In niet-klinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doses irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag in ratten en ≥ 100 mg/kg/dag in makaken) een vermindering van rode bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Bij zeer hoge doses (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan bij ratten en makaken degeneratieve veranderingen in de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distentie, basofiele tubuli, verhoogde ureum- en creatinineplasmaconcentraties); deze worden verondersteld secundair te zijn aan het hypotensieve effect van het geneesmiddel, hetgeen leidde tot een verminderde nierperfusie. Bovendien induceerde irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (in ratten bij doses ≥ 90 mg/kg/dag, in makaken bij doses ≥ 10 mg/kg/dag). Al deze veranderingen worden verondersteld te worden veroorzaakt door het farmacologisch effect van irbesartan. Bij therapeutische doseringen bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen geen enkele betekenis te hebben.

Er is geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniteit.

In onderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden de vruchtbaarheid en reproductieve prestaties niet beïnvloed, zelfs niet bij orale doses van irbesartan die toxiciteit bij de ouderdieren veroorzaakte (van 50 tot 650 mg/kg/dag), waaronder mortaliteit bij de hoogste dosis. Er zijn geen significante effecten waargenomen op het aantal corpora lutea, innestelingen, of levende foetussen. Irbesartan beïnvloedde de overleving, ontwikkeling of reproductie van de nakomelingen niet. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat radioactief gelabelde irbesartan in de foetussen van ratten en konijnen wordt gevonden. Irbesartan wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten.

Dieronderzoek met irbesartan liet voorbijgaande toxische effecten (vergrote nierbekkenholte, hydro-ureter of subcutaan oedeem) zien bij ratfoetussen, welke verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werd abortus of vroege resorptie gezien bij doseringen die bij het moederdier belangrijke toxiciteit, waaronder de dood, veroorzaakten. Er werden geen teratogene effecten gezien bij ratten en konijnen.

Hydrochloorthiazide

In sommige experimentele modellen is twijfelachtig bewijs gevonden voor genotoxische of carcinogene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd
Natriumzetmeelglycolaat
Talk
Macrogol 6000
Gehydrogeneerde ricinusolie

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg en 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk
Ijzeroxide geel (E172)
Ijzeroxide rood (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten, in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/673/017-024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING //VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 19 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Irbesartan/Hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletten
Irbesartan/Hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Irbesartan/Hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletten
Irbesartan/Hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Irbesartan/Hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletten
Irbesartan/Hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Irbesartan/Hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ifirmacombi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ifirmacombi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ifirmacombi is een combinatie van twee werkzame bestanddelen, irbesartan en hydrochloorthiazide. Irbesartan behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend zijn als angiotensine-II-receptorantagonisten. Angiotensine-II is een stof die in het lichaam wordt gemaakt en zich bindt aan receptoren in de bloedvaten. Hierdoor vernauwen de bloedvaten zich. Dit heeft een stijging van de bloeddruk tot gevolg. Irbesartan verhindert de binding van angiotensine-II aan deze receptoren, waardoor de bloedvaten ontspannen en de bloeddruk daalt.

Hydrochloorthiazide is een middel uit de groep geneesmiddelen (die we thiazidediuretica noemen) die de hoeveelheid urine doen toenemen en op die manier de bloeddruk verlagen.

De twee werkzame bestanddelen in Ifirmacombi bewerkstelligen samen een grotere verlaging van de bloeddruk dan men met elke component afzonderlijk zou bereiken.

Ifirmacombi wordt gebruikt bij de behandeling van hoge bloeddruk als behandeling met irbesartan of hydrochloorthiazide alleen niet resulteerde in een voldoende bloeddrukdaling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **allergisch** voor hydrochloorthiazide of voor enig ander sulfonamidederivaat.
- U bent **langer dan 3 maanden zwanger**. (Het is ook beter om Ifirmacombi te vermijden tijdens de beginfase van de zwangerschap - zie de rubriek zwangerschap).
- U heeft **ernstige lever- of nierproblemen**.
- U produceert **moeilijk urine**.
- Uw arts heeft vastgesteld dat u **aanhoudend hoge calciumwaarden of lage kaliumwaarden in uw bloed heeft**.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt en indien een of meer van onderstaande situaties op u van toepassing is:

- lijdt aan **hevig braken of diarree**
- lijdt aan **nierproblemen** of bij een **niertransplantatie**
- lijdt aan **hartproblemen**
- lijdt aan **leverproblemen**
- lijdt aan **suikerziekte**
- u ontwikkelt een **lage bloedsuikerspiegel** (tekenen zijn onder meer zweten, zwakte, honger, duizeligheid, beven, hoofdpijn, overmatig blozen of bleekheid, doof gevoel, een snelle, bonzende hartslag), vooral als u wordt behandeld voor diabetes
- lijdt aan **lupus erythematoses** (ook bekend als lupus of SLE)
- lijdt aan **primair aldosteronisme** (een aandoening die gerelateerd is aan een te hoge productie van het hormoon aldosteron, hetgeen leidt tot vasthouden van zout met als gevolg een toename van de bloeddruk)
- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking⁴ krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u dit middel inneemt Ifirmacombi
- als u in het verleden last heeft gehad van ademhalings- of longproblemen (waaronder ontsteking of vocht in de longen) na inname van hydrochloorthiazide. Als u na het innemen van Ifirmacombi ernstige kortademigheid of moeite met ademhalen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een "ACE-remmer" (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
 - aliskiren.

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van buikpijn, misselijkheid, overgeven of diarree na inname van Ifirmacombi. Uw arts zal beslissen over verdere behandeling. Stop niet met het gebruik van Ifirmacombi zonder eerst uw arts te raadplegen.

Zie ook de informatie in rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

Vertel uw arts als u denkt zwanger te zijn (of zwanger zou kunnen worden). Het gebruik van Ifirmacombi wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en dient niet te worden ingenomen indien u langer dan 3 maanden zwanger bent, aangezien dit ernstige nadelige effecten kan hebben voor uw baby indien dit wordt ingenomen in die periode (zie de rubriek zwangerschap).

U dient het ook aan uw arts te vertellen, als u:

- een zoutarm dieet volgt
- symptomen zoals **abnormale dorst, droge mond, algemene zwakte, slaperigheid, spierpijn of spierkramp, misselijkheid, braken**, of een **abnormaal snelle hartslag** heeft; deze kunnen wijzen op een veel te sterke werking van hydrochloorthiazide (bestanddeel van Ifirmacombi)
- merkt dat **uw huid ongewoon sneller gevoelig is voor de zon** met kenmerken die lijken op verbranding door de zon (zoals roodheid, jeuk, zwelling, blaren)
- **geopereerd moet worden of narcosemiddelen zult krijgen**
- als u **veranderingen in uw gezichtsvermogen of pijn in één of beide ogen** krijgt terwijl u Ifirmacombi gebruikt. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of een verhoogde druk in uw oog/ogen (glaucoom) die binnen uren tot weken nadat u Ifirmacombi hebt ingenomen, kunnen optreden. Als dit niet wordt behandeld, kan dit leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. Als u eerder een allergie voor penicilline of sulfonamide heeft gehad, loopt u een groter risico om dit te ontwikkelen. U moet stoppen met het nemen van Ifirmacombi en contact opnemen met een arts.

De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan in een anti-doping test tot een positief resultaat leiden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ifirmacombi dient niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar te worden gegeven.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ifirmacombi nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vochtuitdrijvende geneesmiddelen, zoals hydrochloorthiazide dat voorkomt in Ifirmacombi, kunnen de werking van andere middelen beïnvloeden. Geneesmiddelen die lithium bevatten dienen niet gelijktijdig met Ifirmacombi gebruikt te worden zonder nauwkeurige controle door uw arts.

Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen:

- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Controle van uw bloed kan nodig zijn als u één van de volgende middelen gebruikt:

- kaliumsupplementen
- kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen
- kaliumsparende geneesmiddelen of andere vochtuitdrijvende geneesmiddelen
- sommige laxeremiddelen
- middelen tegen jicht
- vitamine D supplementen op medisch voorschrift
- geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen
- geneesmiddelen tegen suikerziekte (tabletten zoals repaglinide of insulinen)
- carbamazepine (een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie).

Ook is het belangrijk uw arts te vertellen als u andere geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen, of bijnierschorschormonen, geneesmiddelen tegen kanker, pijnstillers, geneesmiddelen tegen gewrichtsontstekingen, of colestyramine en colestipol harsen die gebruikt worden voor verlaging van het cholesterol in uw bloed.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Ifirmacombi kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Doordat Ifirmacombi hydrochloorthiazide bevat kunt u bij het drinken van alcohol en tijdens het gebruik van dit geneesmiddel een toegenomen gevoel van duizeligheid krijgen bij het opstaan, in bijzonder wanneer u opstaat vanuit een zittende positie.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of als u zwanger wilt worden). Meestal zal uw arts u adviseren om te stoppen met Ifirmacombi voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent en hij zal u adviseren om een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Ifirmacombi. Ifirmacombi wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en dient niet te worden ingenomen vanaf een zwangerschapsduur van drie maanden. Gebruik na de derde maand van de zwangerschap kan ernstige nadelige effecten hebben voor uw baby.

Borstvoeding

Vertel uw arts indien u borstvoeding geeft of op het punt staat borstvoeding te gaan geven. Ifirmacombi wordt afgeraden voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u uitzoeken indien u borstvoeding wilt geven, vooral als het gaat om een pasgeboren of een te vroeg geboren baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw vaardigheid om voertuigen te besturen of machines te bedienen wordt waarschijnlijk niet verminderd door Ifirmacombi. Tijdens de behandeling van hoge bloeddruk kan echter af en toe duizeligheid of vermoeidheid optreden. Als u hier last van heeft, overleg dan met uw arts voordat u een voertuig gaat besturen of machines gaat bedienen.

Ifirmacombi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering van Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

De aanbevolen dosering is één tablet Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg per dag. Gewoonlijk zal Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg worden voorgeschreven door uw arts als uw vorige geneesmiddelen onvoldoende bloeddrukdaling gaven. Uw arts zal u vertellen hoe u moet overschakelen van uw vorige geneesmiddelen naar Ifirmacombi.

Als deze dosering niet helpt om uw bloeddruk te verlagen zoals vereist, zal uw arts u Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg voorschrijven.

Dosering van Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

De aanbevolen dosering is één tablet Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg per dag. Gewoonlijk zal Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg worden voorgeschreven door uw arts als uw vorige geneesmiddelen onvoldoende bloeddrukdaling gaven. Uw arts zal u vertellen hoe u moet overschakelen van uw vorige geneesmiddelen naar Ifirmacombi.

Als deze dosering niet helpt om uw bloeddruk te verlagen zoals vereist, zal uw arts u Ifirmacombi 300 mg/25 mg voorschrijven.

Dosering van Ifirmacombi 300 mg/25 mg

De aanbevolen dosering is één tablet Ifirmacombi 300 mg/25 mg per dag. Deze dosering dient niet te worden verhoogd. Gewoonlijk zal Ifirmacombi 300 mg/25 mg worden voorgeschreven door uw arts als uw vorige geneesmiddelen onvoldoende bloeddrukdaling gaven. Uw arts zal u vertellen hoe u moet overschakelen van uw vorige geneesmiddelen naar Ifirmacombi.

Als deze dosering niet helpt om uw bloeddruk te verlagen zoals vereist, zal uw arts u een aanvullende behandeling voorschrijven.

Wijze van inname

Ifirmacombi is voor **oraal (via de mond) gebruik**. De tabletten dienen met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water) doorgeslikt te worden. U kunt Ifirmacombi met of zonder voedsel innemen. Probeer om uw dagelijkse dosis elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag in te nemen. Het is belangrijk dat u doorgaat met het innemen van Ifirmacombi totdat uw arts u anders adviseert.

Het maximale bloeddrukverlagende effect dient binnen 6-8 weken na het begin van de behandeling bereikt te worden.

Kinderen dienen Ifirmacombi niet te gebruiken

Ifirmacombi dient niet te worden gegeven aan kinderen jonger dan 18 jaar. Als een kind enkele tabletten inslikt, waarschuw dan direct uw arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten inneemt, waarschuw dan direct uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u per ongeluk een dagelijkse dosis overslaat, ga dan gewoon door met de volgende dosis. Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In zeldzame gevallen zijn allergische huidreacties (uitslag, netelroos), alsmede zwelling van het gezicht, de lippen en/of de tong gemeld bij patiënten die irbesartan kregen.

Als u een dergelijke bovengenoemde reactie ontwikkelt of last krijgt van kortademigheid, stop dan met Ifirmacombi en raadpleeg direct uw arts.

De frequentie van het optreden van onderstaande bijwerkingen is ingedeeld op de volgende wijze:

Vaak: kan bij maximaal 1 op de 10 patiënten voorkomen

Soms: kan bij maximaal 1 op de 100 patiënten voorkomen

Zeer zelden: kan bij maximaal 1 op de 10.000 mensen voorkomen

Gemelde bijwerkingen in klinisch geneesmiddelenonderzoek bij patiënten die behandeld waren met Ifirmacombi waren:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan bij maximaal 1 op de 10 patiënten voorkomen)

- misselijkheid/braken
- abnormaal plassen
- vermoeidheid
- duizeligheid (inclusief die bij het opstaan vanuit liggende of zittende houding)
- bloedonderzoeken kunnen verhoogde hoeveelheden van een enzym aangeven wat een aanwijzing is voor de spier- en hartfunctie (creatine kinase) of verhoogde hoeveelheden van stoffen die een aanwijzing zijn voor de nierfunctie (bloedureumstikstof, creatinine).

Als een van deze bijwerkingen bij u voorkomt, raadpleeg dan uw arts.

Soms voorkomende bijwerkingen (kan bij maximaal 1 op de 100 patiënten voorkomen)

- diarree
- lage bloeddruk
- zwakheid
- versnelde hartslag
- overmatig blozen
- zwelling
- seksuele disfunctie (problemen met het seksueel functioneren)
- bloedonderzoek kan wijzen op verlaagde hoeveelheden van kalium en natrium in uw bloed.

Als een van deze bijwerkingen bij u voorkomt, raadpleeg dan uw arts.

Bijwerkingen die gemeld zijn sinds het op de markt brengen van de combinatie met irbesartan en hydrochloorthiazide

Sommige bijwerkingen zijn gemeld na het op de markt brengen van Ifirmacombi. Bijwerkingen, waarvan de frequentie onbekend is, zijn:

- hoofdpijn
- oorsuizen
- hoesten
- smaakstoornissen
- verstoring van de spijsvertering
- pijn in uw gewrichten en spieren

- verstoring van de werking van de lever en verminderde werking van de nieren
- verhoogde hoeveelheden kalium in uw bloed en
- allergische reacties zoals huiduitslag, netelroos, zwelling van het gezicht, lippen, mond, tong of de keel
- soms zijner ook gevallen van geelzucht (geelkleuring van de huid en/of het oogwit) gemeld.

Zoals voor alle combinaties van twee werkzame bestanddelen geldt, kunnen de bijwerkingen die in verband gebracht zijn met de afzonderlijke bestanddelen, niet worden uitgesloten.

Bijwerkingen met betrekking tot irbesartan alleen

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen werden ook pijn op de borst, ernstige allergische reacties (anafylactische shock), verminderd aantal rode bloedcellen (anemie – klachten zijn bijvoorbeeld vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid bij inspanning, duizeligheid en bleekheid) en daling van het aantal bloedplaatjes (een bloedcel die noodzakelijk is voor de bloedstolling) en een lage bloedsuikerspiegel gemeld.

Zelden (kan bij maximaal 1 op de 1000 patiënten voorkomen): Intestinaal angio-oedeem: een zwelling in de darmen met symptomen als buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree.

Bijwerkingen met betrekking tot hydrochloorthiazide alleen

Huid- en lipkanker (Niet-melanome huidkanker), verlies van honger gevoel, irritatie van de maag, maagkrampen, problemen met de stoelgang (obstipatie), geelzucht (geelkleuring van de huid en/of het oogwit); alvleesklierontsteking gekenmerkt door ernstige pijn in de bovenbuik vaak samengaand met misselijkheid en braken, slaapstoornissen, depressie, wazig zien, een verminderd gezichtsvermogen of pijn in uw ogen als gevolg van hoge druk (mogelijke tekenen van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of acuut nauwe-kamerhoekglaucoom), tekort aan witte bloedcellen hetgeen kan leiden tot frequente infecties, koorts, afname van bloedplaatjes (een bloedcel die noodzakelijk is voor de bloedstolling), afname van rode bloedcellen (anemie) gekenmerkt door vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid tijdens het sporten, duizeligheid en bleek eruit zien, nierziekte, longproblemen inclusief longontsteking of ophoping van vocht in de longen, verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht, ontstekingen van de bloedvaten, een huidaandoening gekenmerkt door het afschilferen van de huid over het gehele lichaam, cutane lupus erythematoses gekenmerkt door huiduitslag op het gezicht, nek en hoofdhuid, allergische reacties, zwakte en spiersamentrekkingen, veranderd hartritme, verlaagde bloeddruk na het wijzigen van de lichaamspositie, opzwellen van de speekselklieren, hoge bloedsuikerwaarden, suiker in de urine, verhoging van bepaalde vetten in het bloed, hoge waarden urinezuur die jicht kunnen veroorzaken. Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen voorkomen): Opeens ademnood krijgen (klachten omvatten ernstige kortademigheid, koorts, zwakte en verwardheid).

Het is bekend dat bijwerkingen, gerelateerd aan hydrochloorthiazide, kunnen toenemen bij hogere doses hydrochloorthiazide.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn irbesartan en hydrochloorthiazide.
Elke Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan (als irbesartanhydrochloride) en 25 mg hydrochloorthiazide.
- De andere stoffen in dit middel zijn
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg
mannitol, hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat, talk, macrogol 6000, gehydrogeneerde ricinusolie in de tabletkern en polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, ijzeroxide geel (E172) en ijzeroxide rood (E172) in de omhulling van de tabletkern. Zie rubriek 2 “Ifirmacombi bevat natrium”.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg
mannitol, hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat, talk, macrogol 6000, gehydrogeneerde ricinusolie in de tabletkern en polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk in de omhulling van de tabletkern. Zie rubriek 2 “Ifirmacombi bevat natrium”.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg
mannitol, hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat, talk, macrogol 6000, gehydrogeneerde ricinusolie in de tabletkern en polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol, talk, ijzeroxide geel (E172) en ijzeroxide rood (E172) in de omhulling van de tabletkern. Zie rubriek 2 “Ifirmacombi bevat natrium”.

Hoe ziet Ifirmacombi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg
Lichtroze, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten (tabletten).
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg
Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten (tabletten).
Ifirmacombi 300 mg/25 mg
Lichtroze, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten (tabletten).

Doosjes met 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA 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

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.