

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodorku) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

### Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodorku) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

### Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodorku) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane.

### Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki.

### Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt złożony Ifirmacombi wskazany jest u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii irbesartanem lub hydrochlorotiazydem (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Ifirmacombi może być stosowany jeden raz na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazydu).

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii hydrochlorotiazydem lub irbesartanem w dawce 150 mg;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania irbesartanu w dawce 300 mg lub produktu leczniczego Ifirmacombi o mocy 150 mg/12,5 mg;
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi o mocy 300 mg/12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę.

W razie potrzeby, produkt leczniczy Ifirmacombi może być stosowany z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu nie wolno stosować produktu leczniczego Ifirmacombi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min). W tej grupie pacjentów zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Ifirmacombi nie jest wskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Ifirmacombi (patrz punkt 4.3).

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki produktu leczniczego Ifirmacombi u osób w podeszłym wieku.

##### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ifirmacombi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

Stosowanie produktu leczniczego Ifirmacombi rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem ilości soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem Ifirmacombi.

##### Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego działania produktu leczniczego Ifirmacombi, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

##### Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Ifirmacombi u pacjentów po niedawno przebyтым przeszczepieniu nerki.

Nie należy stosować produktu leczniczego Ifirmacombi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $\geq 30 \text{ ml/min}$ , nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednakże, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30 \text{ ml/min}$ , ale  $< 60 \text{ ml/min}$ ) należy ostrożnie stosować ten produkt leczniczy.

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system*, RAAS):

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

##### Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydy należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

##### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory:

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leczenie produktami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi.

#### Działanie na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy:

Leczenie tiazydami może zaburzać tolerancję glukozy. Podawanie tiazydów może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg hydrochlorotiazydu, zawartej w produkcie leczniczym Ifirmacombi, zgłaszano, że te działania niepożądane były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub objawowa dna moczanowa.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej:

U każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy regularnie oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub kurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi.

Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu leczniczego Ifirmacombi, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występują zaburzenia czynności nerek i (lub) niewydolność serca i cukrzyca.

Zaleca się odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu oraz substytuty soli zawierające potas należy ostrożnie stosować z produktem leczniczym Ifirmacombi (patrz punkt 4.5).

Brak dowodów, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi.

Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

#### Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu z hydrochlorotiazydem i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

#### Lit:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Ifirmacombi (patrz punkt 4.5).

#### Testy antydopingowe:

Hydrochlorotiazyd będący składnikiem produktu leczniczego Ifirmacombi może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

#### Uwagi ogólne:

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub ze współistniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

#### Ciąża:

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamkniętego kąta:

Produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność oraz ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry zamkniętego kąta dla hydrochlorotiazydu. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe

zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta (patrz punkt 4.8).

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *Non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnocomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Ifirmacombi i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Sód:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za "wolny od sodu".

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego Ifirmacombi może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

#### Produkty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE:

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit:

Donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem leczniczym Ifirmacombi może zwiększyć się ryzyko działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Ifirmacombi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

#### Leki wpływające na stężenie potasu:

Działanie hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne leki powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem leków działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, mogących zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych utratą potasu (patrz punkt 4.4).

#### Leki, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi:

Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy produkt leczniczy Ifirmacombi jest podawany z lekami, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne).

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To skojarzenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

#### Repaglinid:

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu:

W badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, leku metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

#### Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu:



Podczas jednoczesnego podawania następujące leki mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

*Alkohol*: może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego;

*Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*: może być wymagane dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

*Żywiec kolestyramina i kolestypol*: wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. Produkt leczniczy Ifirmacombi należy zażyć co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zastosowaniu tych leków;

*Kortykosteroidy, ACTH*: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia;

*Glikozydy naparstnicy*: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, indukowanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4);

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne*: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych;

*Aminy presyjne (np. noradrenalina)*: skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie;

*Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*: hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

*Leki stosowane w dnie moczanowej*: ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek leków stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol;

*Sole wapnia*: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi leków uzupełniających wapń lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawki wapnia;

*Karbamazepina*: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazydu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

*Inne interakcje*: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie betaadrenolityków i diazoksydu.

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża:

#### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):*

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie AIIRAs należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na AIIRAs doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd:*

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ produkt leczniczy Ifirmacombi zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

#### Karmienie piersią

#### *Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs):*

Z powodu braku danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W czasie karmienia piersią, w szczególności noworodków lub wcześniaków, zaleca się stosowanie innych leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa.

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Ifirmacombi w trakcie karmienia piersią. Jeśli Ifirmacombi jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

#### Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby produkt leczniczy Ifirmacombi wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazydu (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

W Tabeli 1 zebrano działania niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- niezbyt często (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )
- rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1:** Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych

|                                    |                 |                                                                                                   |
|------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne</i>       | Często:         | zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej |
|                                    | Niezbyt często: | zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy                                                    |
| <i>Zaburzenia serca</i>            | Niezbyt często: | omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki                                           |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | Często:         | zawroty głowy                                                                                     |
|                                    | Niezbyt często: | ortostatyczne zawroty głowy                                                                       |

|                                                                       |                                            |                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Nieznana:                                  | bóle głowy                                                                                                                                              |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>                                     | Nieznana:                                  | szumy uszne                                                                                                                                             |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Nieznana:                                  | kaszel                                                                                                                                                  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Często:<br>Niezbędnie często:<br>Nieznana: | nudności/wymioty<br>biegunka<br>dyspepsja, zaburzenia smaku                                                                                             |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                              | Często:<br>Nieznana:                       | zaburzenia w oddawaniu moczu<br>zaburzenia czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Niezbędnie często:<br>Nieznana:            | obrzęki kończyn<br>bóle stawów, bóle mięśni                                                                                                             |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                            | Nieznana:                                  | hiperkaliemia                                                                                                                                           |
| <i>Zaburzenia naczyń</i>                                              | Niezbędnie często:                         | nagle zaczerwienienie twarzy                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                    | Często:                                    | zmęczenie                                                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>                             | Nieznana:                                  | przypadki reakcji nadwrażliwości, takich jak obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka                                                                 |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           | Niezbędnie często:<br>Nieznana:            | żółtaczką<br>zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby                                                                                          |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>                         | Niezbędnie często:                         | zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido                                                                                                         |

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Ifirmacombi. W Tabelach 2 i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu leczniczego Ifirmacombi.

**Tabela 2:** Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania samego **irbesartanu**.

|                                                    |                    |                                                      |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Niezbędnie często: | ból w klatce piersiowej                              |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>          | Nieznana:          | niedokrwistość, trombocytopenia                      |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>          | Nieznana:          | reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>         | Nieznana:          | hipoglikemia                                         |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                  | Rzadko             | obrzęk naczynioruchowy jelit                         |

**Tabela 3:** Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania samego **hydrochlorotiazydu**.

|                                                                     |           |                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Badania diagnostyczne</i>                                        | Nieznana: | zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia, i hiponatremia, patrz punkt 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi |
| <i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i</i> | Nieznana: | nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak                                                                                                                           |

|                                                                       |                            |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>polipy)</i>                                                        |                            | kolczystokomórkowy skóry) <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia serca</i>                                               | Nieznana:                  | zaburzenia rytmu serca                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                             | Nieznana:                  | niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość                                                                                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                    | Nieznana:                  | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, uczucie „pustki” w głowie, niepokój                                                                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia oka</i>                                                 | Nieznana:                  | przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamkniętego kąta                                                                   |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Bardzo rzadko<br>Nieznana: | zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)<br>zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)                                                                                                                         |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Nieznana:                  | zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcia, podrażnienie żołądka, zapalenie ślinianki, utrata apetytu                                                                                                                                              |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                              | Nieznana:                  | śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           | Nieznana:                  | reakcje anafilaktyczne, zespół Lyella, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno tocznia rumieniowatego, uaktywnienie skórno tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Nieznana:                  | osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśni                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Zaburzenia naczyń</i>                                              | Nieznana:                  | niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                    | Nieznana:                  | gorączka                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           | Nieznana:                  | żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                                          | Nieznana:                  | depresja, zaburzenia snu                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>1</sup>Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze zwiększaniem dawki hydrochlorotiazydu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ifirmacombi. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem, spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwartmicyznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, Kod ATC: C09DA04.

#### Mechanizm działania

Ifirmacombi jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji czynnych wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każda z tych substancji oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT<sub>1</sub>). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT<sub>1</sub> blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów, bez czynników ryzyka zaburzeń gospodarki elektrolitowej, irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencję do zmniejszania utraty potasu związanej ze stosowaniem tych leków moczopędnych. Po podaniu hydrochlorotiazydu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazydu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazydu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowało ogólne, po odjęciu wartości placebo, zmniejszenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mmHg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu dawki 300 mg/12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg/25 mg. W tej grupie pacjentów działanie obniżające ciśnienie tętnicze było obserwowane zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure* - SBP), jak i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure* - DBP) (odpowiednio 13,3 i 8,3 mmHg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się przez 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu leczniczego Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu leczniczego Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku produktu Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8 tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu leczniczego Ifirmacombi, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazydu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Ifirmacombi w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazydem w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej  $\geq 110$  mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* - SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 150 mg/12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg/25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów miało  $\geq 65$  roku życia, a 2% było  $\geq 75$  roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów, u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP  $< 90$  mmHg). SeDBP  $< 90$  mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ( $p = 0,0005$ ). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP (ang. *seated systolic blood pressure*)/SeDBP zmniejszyło się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd i irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren



w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływu na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

#### Wchłanianie

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu leczniczego Ifirmacombi, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu Ifirmacombi. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

#### Dystrybucja

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

#### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiąmane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną ( $<20\%$ ) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawki. Wartości AUC i  $C_{\max}$  irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania nie był znacząco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

## Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$  wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na niezmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie, poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy.

## Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego  $^{14}\text{C}$  irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalone z moczem jako niezmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydany przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

## Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $<20$  ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

## Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Irbesartan/hydrochlorotiazyd

Wyniki badań trwających do 6 miesięcy, przeprowadzonych na szczurach i makakach, wykazały, że jednoczesne podawanie nie zwiększyło żadnych z wcześniej zgłaszanych toksyczności pojedynczych składników, ani nie powodowało żadnych nowych toksyczności. Ponadto, nie zaobserwowano żadnych toksykologicznie synergistycznych efektów.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazydu. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazydu.

W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazydu, stosowanych jednocześnie. U szczurów nie stwierdzono działania teratogenne irbesartanu i hydrochlorotiazydu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic.

### Irbesartan

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek. Bardzo duże dawki powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania irbesartanu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan

wywoływał hiperplazję/hipertrofię komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że to działanie wynika z farmakologicznego mechanizmu działania irbesartanu i ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania. Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

#### Hydrochlorotiazyd

Istnieją jednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości zaobserwowane w niektórych modelach doświadczalnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Mannitol  
Hydroksypropyloceluloza  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Talk  
Makrogol 6000  
Olej rycynowy uwodorniony

#### Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg oraz 300 mg/25 mg tabletki powlekane

*Otoczka tabletki:*

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

#### Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane

*Otoczka tabletki:*

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium, w pudełku tekturowym.  
Opakowania: 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
EU/1/11/673/017-024

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 4 marca 2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2015 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

#### **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

##### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

#### **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

#### **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodorku) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
56 x 1 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/673/001 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/002 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/003 (30 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/004 (56 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/005 (56 x 1 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/006 (84 tabletki powlekane)  
EU/1/11/673/007 (90 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/008 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodorku) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
56 x 1 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/673/009 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/010 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/011 (30 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/012 (56 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/013 (56 x 1 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/014 (84 tabletki powlekane)  
EU/1/11/673/015 (90 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/016 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletki powlekane  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodorku) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
56 x 1 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/673/017 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/018 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/019 (30 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/020 (56 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/021 (56 x 1 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/022 (84 tabletki powlekane)  
EU/1/11/673/023 (90 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/673/024 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletki  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane**  
**Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane**  
**Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletki powlekane**  
irbesartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ifirmacombi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ifirmacombi
3. Jak przyjmować lek Ifirmacombi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ifirmacombi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Ifirmacombi i w jakim celu się go stosuje

Ifirmacombi jest skojarzeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Irbesartan należy do grupy leków nazywanych antagonistami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Skutkuje to zwiększeniem ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego. Hydrochlorotiazyd jest jednym z grupy leków (zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. Te dwie substancje czynne leku Ifirmacombi współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niż każda z tych substancji podawana oddzielnie.

**Lek Ifirmacombi jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazydu oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego.**

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ifirmacombi

##### Nie należy stosować leku Ifirmacombi

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- w **ciąży powyżej 3 miesięcy** (lepiej również unikać stosowania leku Ifirmacombi we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- jeśli u pacjenta występują poważne **choroby wątroby** lub **nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występuje **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**

- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ifirmacombi **należy zwrócić się do lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **choroby nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **choroby serca**
- jeśli u pacjenta występują **choroby wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta występuje **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarzą, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczень lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazidem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku Ifirmacombi należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazidu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Ifirmacombi u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą
  - aliskiren

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Jeśli po przyjęciu leku Ifirmacombi u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Ifirmacombi.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Nie należy stosować leku Ifirmacombi”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Ifirmacombi we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży powyżej 3 miesięcy, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie ciąży (patrz punkt „Ciąża”).

### Należy również poinformować lekarza:

- jeśli pacjent stosuje **dietę z ograniczeniem zawartości soli**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśni lub kurcze mięśni, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazidu (zawartego w leku Ifirmacombi)

- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak zaczerwienienie, świąd, opuchnięcie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakimkolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpią **zmiany widzenia lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku Ifirmacombi. Mogą być to objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub może to oznaczać, że rozwija się jaskra, zwiększone ciśnienie w oku (oczach) — mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodni od przyjęcia leku Ifirmacombi. Nielezione, mogą prowadzić do trwałej utraty widzenia. Jeśli wcześniej wystąpiło uczulenie na penicylinę lub sulfonamidy, pacjent może być bardziej narażony na rozwój tej choroby. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku Ifirmacombi i zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Ifirmacombi nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

### **Ifirmacombi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku Ifirmacombi, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza, nie należy stosować jednocześnie z lekiem Ifirmacombi leków zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

- jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Nie należy stosować leku Ifirmacombi” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:**

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza, o przyjmowaniu innych leków stosowanych do obniżenia ciśnienia krwi, steroidów i leków stosowanych w chorobie nowotworowej, leków przeciwbólowych, leków stosowanych w zapaleniu stawów lub żywic - kolestyraminy i kolestypolu, stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

### **Stosowanie leku Ifirmacombi z jedzeniem, pić i alkoholem**

Lek Ifirmacombi może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku Ifirmacombi, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, szczególnie, podczas zmiany pozycji ciała z siedzącej na stojącą.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zazwyczaj zaleca przerwanie stosowania leku Ifirmacombi przed zajściem w ciążę lub zaraz po stwierdzeniu ciąży i zaleci przyjmowanie innego leku. Nie zaleca się stosowania leku Ifirmacombi w ciąży i nie wolno go przyjmować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ w tym okresie ciąży może poważnie zaszkodzić dziecku.

### **Karmienie piersią**

Należy powiadomić lekarza o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania leku Ifirmacombi podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inny lek, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, szczególnie w przypadku noworodków lub wcześniaków.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Ifirmacombi wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, należy porozmawiać z lekarzem.

### **Ifirmacombi zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy zasadniczo "nie zawiera sodu".

## **3. Jak przyjmować lek Ifirmacombi**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawkowanie leku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg**

Zalecana dawka leku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, to jedna tabletka na dobę. Lekarz zwykle zaleca stosowanie leku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Ifirmacombi.

Jeśli taka dawka leku nie obniży wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi, lekarz może zalecić stosowanie leku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

### **Dawkowanie leku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg**

Zalecana dawka leku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, to jedna tabletka na dobę. Lekarz zwykle zaleca stosowanie leku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Ifirmacombi.

Jeśli taka dawka leku nie obniży wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi, lekarz może zalecić stosowanie leku Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

### **Dawkowanie leku Ifirmacombi 300 mg/25 mg**

Zalecana dawka leku Ifirmacombi 300 mg/25 mg to jedna tabletka na dobę. Dawka ta nie powinna być zwiększana. Lekarz zwykle zaleca stosowanie leku Ifirmacombi 300 mg/25 mg, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem Ifirmacombi.

Jeśli ten lek nie obniży wystarczająco ciśnienia tętniczego krwi, lekarz może zalecić stosowanie dodatkowego leku.

### **Sposób podania**

Lek Ifirmacombi **stосуje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Lek Ifirmacombi może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem Ifirmacombi tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

**Zażycie większej niż zalecana dawki leku Ifirmacombi**

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Nie należy podawać leku Ifirmacombi dzieciom.**

Nie należy podawać leku Ifirmacombi dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Pominięcie zażycia leku Ifirmacombi**

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, warg i (lub) języka.

**W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów** lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku Ifirmacombi i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Ifirmacombi to:

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej lub pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty**, należy porozmawiać z lekarzem.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów):

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości akcji serca,
- nagłe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki,

- zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

**Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem.**

#### **Działania niepożądane, zgłaszane po wprowadzeniu na rynek skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazylem.**

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Ifirmacombi do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą:

- ból głowy,
- dzwonienie w uszach,
- kaszel,
- zaburzenia smaku,
- niestrawność,
- ból mięśni i stawów,
- nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek,
- zwiększenie stężenia potasu we krwi i
- reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, warg, ust, języka lub gardła,
- zgłaszano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (żółty kolor skóry i (lub) oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu**

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcjach alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i błądność) oraz o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) oraz małym stężeniu cukru we krwi.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 1 000 pacjentów): obrzęk naczynioruchowy jelit: obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

#### **Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazidu**

Nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry); utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i (lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; niewyraźne widzenie; osłabienie wzroku lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia (możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko — nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką — lub ostrej jaskry zamkniętego kąta); niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, spłyceniem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i błądnością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku, której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać tocznia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; osłabienie i kurcze mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

#### **Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów):**

ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).



Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazylem mogą nasilać się wraz ze wzrostem jego dawki.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Ifirmacombi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Numer serii zamieszczony jest na opakowaniu po „Lot”.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Ifirmacombi**

- Substancjami czynnymi leku są irbesartan i hydrochlorotiazyd.  
Każda tabletka powlekana leku Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodoru) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.  
Każda tabletka powlekana leku Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodoru) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.  
Każda tabletka powlekana leku Ifirmacombi 300 mg/25 mg zawiera 300 mg irbesartanu (w postaci irbesartanu chlorowodoru) i 25 mg hydrochlorotiazidu.

- Pozostałe składniki to:  
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:  
mannitol, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, karboksymetyloskrobia sodowa, talk, makrogol 6000, olej rycynowy uwodorniony w rdzeniu tabletki oraz alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, talk, żelaza tlenek żółty (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172) w otoczce tabletki. Patrz punkt 2 „Ifirmacombi zawiera sól”.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:  
mannitol, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, karboksymetyloskrobia sodowa, talk, makrogol 6000, olej rycynowy uwodorniony w rdzeniu tabletki oraz alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol i talk w otoczce tabletki. Patrz punkt 2 „Ifirmacombi zawiera sól”.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:  
mannitol, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, karboksymetyloskrobia sodowa, talk, makrogol 6000, olej rycynowy uwodorniony w rdzeniu tabletki oraz alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, talk, żelaza tlenek żółty (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172) w otoczce tabletki. Patrz punkt 2 „Ifirmacombi zawiera sól”.

**Jak wygląda lek Ifirmacombi i co zawiera opakowanie**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Jasnorożowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane (tabletki).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (tabletki) w kształcie kapsułki.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Jasnorożowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (tabletki) w kształcie kapsułki.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36(1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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 Sverige AB  
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Sverige**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu/>.