

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tableta (tableta)

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo roza, izbočene, ovalne, filmsko obložene tablete.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele, izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Bledo roza, izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih krvni tlak ob jemanju samega irbesartana ali samega hidroklorotiazida ni primerno urejen (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo Ifirmacombi jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje. Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu z monoterapije na kombinirano zdravljenje.

- Zdravilo Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.

- Zdravilo Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo Ifirmacombi 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni. Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila Ifirmacombi jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo Ifirmacombi vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike z zelo motenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je kreatininski očistek \geq 30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Zdravilo Ifirmacombi ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjenom jetrnim delovanjem je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri starostnikih odmerka zdravila Ifirmacombi ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ifirmacombi nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge sulfonamidne derivate (hidroklorotiazid je sulfonamidni derivat).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Ifirmacombi in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija – zmanjšan intravaskularni volumen

Simptomatska hipotenzija je pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo Ifirmacombi, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, redka. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ifirmacombi.

Stenoza ledvične arterije – renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med

jemanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzina II poveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom Ifirmacombi, vendar to ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Če se zdravilo Ifirmacombi uporablja pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline.

Izkušenj z uporabo zdravila Ifirmacombi pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) se ga ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa ga je treba bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara

Tiazidne diuretike je treba še posebej previdno dajati bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba tekočinskega ali elektrolitskega ravnovesja povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Ifirmacombi pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je tudi pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem

Pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo reninsko-angiotenzinski sistem, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila Ifirmacombi pri njih zato ni priporočena.

Presnova in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko latentna sladkorna bolezen preide v manifestno. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko povečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo Ifirmacombi, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje

Kot pri vseh bolnikih, ki jemljejo diuretike, je treba občasno preverjati serumsko koncentracijo elektrolitov.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo tekočinsko ali elektrolitsko ravnovesje (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja so suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah,

mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot sta navzea in bruhanje. Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko pojavi hipokaliemija. Sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko omili z diuretiki povzročeno hipokaliemijo.

Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo Ifirmacombi, se lahko pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom Ifirmacombi je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem ter povzročijo občasno in blago povečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkaliemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij

Kombinacija litija in zdravila Ifirmacombi ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test)

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvično delovanje odvisna predvsem od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija in redko akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o fotosenzitivnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljene dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA-sevanjem.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na drugo ustrezno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti, in če je primerno, začeti drugo ustrezno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem

Zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate, lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav

zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitve uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Predhodni pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Ifirmacombi ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinek zdravila Ifirmacombi se lahko med sočasnim jemanjem drugih antihipertenzivov poveča. Jemanje irbesartana in hidroklorotiazida v odmerkih do 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida je varno tudi pri bolnikih, ki jemljejo tudi druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna poveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo uravnali intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (gl. poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so opazili reverzibilno povečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu

poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom Ifirmacombi poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasno jemanje litija in zdravila Ifirmacombi zato ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij

Zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili delovanje irbesartana, ki varčuje s kalijem. Kljub temu lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo reninsko-angiotenzinsko sistem, domnevamo, da se lahko serumska koncentracija kalija poveča pri sočasnem jemanju antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki povečujejo serumske koncentracije kalija (npr. natrijev heparinat). Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočeno redno preverjanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vplivajo motnje serumske koncentracije kalija

Med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Ifirmacombi in drugimi zdravili, katerih delovanje vpliva na motnje serumske koncentracije kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Pri sočasnem zdravljenju z antagonistom angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino > 3 g/dan/ in neselektivnimi NSAID) se antihipertenzivni učinek lahko zmanjša.

Tako kot zdravljenje z zaviralci ACE tudi sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in povečanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, pri katerih je že ugotovljeno slabše ledvično delovanje. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo piti primerno količino tekočine, po uvedbi sočasnega jemanja pa je priporočljivo redno spremljanje ledvičnega delovanja.

Repaglinid

Irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom

V kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka prek CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Pri sočasnem jemanju irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja prek CYP2C9, niso opazili nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij. Vpliva induktorjev CYP2C9, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom

Ob sočasnem jemanju se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi v nadaljevanju navedenimi zdravili.

Alkohol:

Lahko se pojavi ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in inzulini):

Morda bo treba prilagoditi odmerek antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol:

Absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. Zdravilo Ifirmacombi je treba jemati vsaj eno uro pred jemanjem teh zdravil ali štiri ure kasneje.

Kortikosteroidi, ACTH:

Znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi:

Tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom spodbujeno srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretični, natriuretični in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin):

Njihova učinkovitost se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje prekiniti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin):

Hidroklorotiazid lahko stopnjuje delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina:

Hidroklorotiazid lahko poveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerek zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfinpirazona je treba po potrebi povečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli:

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako povečajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar bolnik dobiva pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (npr. vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

Karbamazepin:

Sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

Druge interakcije:

Tiazidni diuretiki lahko povečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se poveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se poveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in povečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti.

Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti, in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramniji, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid:

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšane pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravjenja.

Zdravilo Ifirmacombi vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Že pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II

Podatkov o uporabi zdravila Ifirmacombi med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Ifirmacombi med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Ifirmacombi med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Ifirmacombi uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo Ifirmasta HCT vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartana in hidroklorotiazida

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida (razpon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je imelo 29,5 % bolnikov neželene učinke. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v študijah pogosto opazili tudi povečanje vrednosti sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, ki so jih bolniki navajali v spontanah poročilih, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah po pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila

<i>Preiskave</i>	Pogosti: povečanje vrednosti sečnine, kreatinina in kreatin kinaze Občasni: zmanjšanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni</i>	Občasni: sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti: omotica Občasni: ortostatska omotica Neznana pogostnost: glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	Neznana pogostnost: tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Neznana pogostnost: kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti: navzea/bruhanje Občasni: driska Neznana pogostnost: dispepsija, motnje okusa
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti: motnje uriniranja Neznana pogostnost: okvara ledvičnega delovanja, vključno s posameznimi primeri ledvičnih odpovedi pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Občasni: otekanje udov Neznana pogostnost: artralgijska, mialgijska
<i>Presnovne in prehranske</i>	Neznana pogostnost: hiperkaliemija

<i>motnje</i>		
<i>Žilne bolezni</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Občasni: Neznana pogostnost:	zlatenica hepatitis, motnje jetrnega delovanja
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah

Poleg naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se med jemanjem zdravila Ifirmacombi utegnejo pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so poročali pri jemanju posamezne učinkovine. V tabelah 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila Ifirmacombi.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi samega **irbesartana**

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Neznana:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Neznana:	anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Neznana:	hipoglikemija

Tabela 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi samega **hidroklorotiazida**

<i>Preiskave</i>	Neznana pogostnost:	elektrolitsko neravnovesje (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija ter povečanje vrednosti holesterola in trigliceridov
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)
<i>Srčne bolezni</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija ali agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja</i>	Neznana pogostnost:	vertoglavica, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, odstop žilnice, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Zelo redki: Neznana pogostnost:	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4) respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje ledvičnega delovanja

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezigovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Neznana pogostnost:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja

¹ Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila Ifirmacombi ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija, lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledici čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali poudarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina I in diuretiki, oznaka ATC: C09DA04.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Ifirmacombi je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se povečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zmanjša plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj elektrolitskega ravnovesja (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Irbesartan ne zavira ACE (kininaza II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno povečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretičnega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša plazemska prostornina, povečata pa se aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se poveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumsko koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno zaradi blokade reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se poveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6 do 12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mm Hg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal za 13,6 mm Hg, diastolični pa za 11,5 mm Hg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, pri katerih krvni tlak ni urejen s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje odmerka na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mm Hg, diastoličnega za 8,3 mm Hg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je sistolični krvni tlak 24 ur po zaužitju odmerka znižal za 12,9 mm Hg bolj kot po placebo, diastolični pa za 6,9 mm Hg. Največji učinek je bil dosežen po 3 do 6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so enkrat na dan dobivali po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, pa je pokazalo, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zniževal in da je srednje 24-urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za 15,8 mm Hg, diastoličnega pa za 10,0 mm Hg večje kot pri placebo. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100 %. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68 %, pri tistih, ki so dobivali zdravilo Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg, pa 76 %. Krvni tlak se v 24 urah niti v najnižji točki ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je sistolični krvni tlak po dodatku irbesartana dodatno znižal za povprečno 11,1 mm Hg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mm Hg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1 do 2 tednih, najbolj pa v 6 do 8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom Ifirmacombi ni,

kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso proučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost za pojav bolezni srca in ožilja in umrljivost zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom Ifirmacombi ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa učinku pri netemnopoltih bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju /SeDBP/ \geq 110 mm Hg) sta bili ovrednoteni z multicentrično randomizirano dvojno slepo z učinkovino nadzorovano 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2: 1, bodisi na kombinacijo 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida bodisi na 150 mg irbesartana. Po enem tednu zdravljenja so odmerek sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na manjši odmerek) na kombinacijo 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida oziroma 300 mg irbesartana.

V študijo je bilo vključenih 58 % bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 leta, 13 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več. 75 let ali več je bilo starih le 2 % bolnikov. 12 % bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34 % bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša srčna bolezen je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5 % bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP $<$ 90 mm Hg) v 5. tednu zdravljenja. SeDBP $<$ 90 mm Hg na koncu odmernega intervala je bil dosežen pri 47,2 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo, in 33,2 % bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mm Hg. Po petih zdravljenjih se je v skupini, ki je prejela kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida, zmanjšala za 30,8/24,0 mm Hg (sistolični in diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan, pa za 21,1/19,3 mm Hg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem v nobeni skupini niso poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin, so pri 0,6 % bolnikov poročali o hipotenziji in pri 2,8 % bolnikov o omotici. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o hipotenziji niso poročali, o omotici pa so poročali pri 3,1 % bolnikov.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina

II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasno jemanje irbesartana in hidroklorotiazida nima nobenega vpliva na farmakokinetiko posameznih učinkovin.

Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila Ifirmacombi je biološka uporabnost irbesartana približno 60- do 80-odstotna, hidroklorotiazida pa 50- do 80-odstotna. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila Ifirmacombi ne vpliva. Največja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5 ure do 2 uri po peroralnem jemanju, največja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1 uro do 2,5 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 96 % irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53 do 93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68 % hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega povečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi (< 20 %) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev

odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85 % nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6 %). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P₄₅₀; učinek izoenzima CYP3A4 je zanemarljiv.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20 % radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2 % odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, ampak se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61 % peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero, in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri bolnikih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetna okvara:

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan in hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah v raziskavah, ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali. Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi dajanja ene učinkovine ali kombinacije dveh učinkovin pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe, ki so se kazale kot blago povečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in reninsko-angiotenzinskim sistemom;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana/kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida/kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg in 10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja) in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida pri ljudeh.

Pri podganjih samicah se teratogeni učinki kljub toksičnim odmerkom kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida niso pojavili. Vpliva kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, saj neželenih učinkov bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida na plodnost pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (npr. intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, povečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

V študijah na živalih so ugotovili prehodne toksične učinke (povečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri podganjih plodih, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je po odmerkih, ki so pri samici povzročili pomembno toksičnost, prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid

Na nekaj poskusnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar dokazi niso zanesljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol
hidroksipropilceluloza
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
natrijev karboksimetilškrob
smukec
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg in 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol

smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/aluminij/PVC//aluminij): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
EU/1/11/673/017-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. marec 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete **Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete** **Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete** irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ifirmacombi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ifirmacombi
3. Kako jemati zdravilo Ifirmacombi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ifirmacombi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ifirmacombi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ifirmacombi je kombinacija dveh učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Učinkovini v zdravilu Ifirmacombi znižujeta krvni tlak, in to še bolj, kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo Ifirmacombi uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ifirmacombi

Ne jemljite zdravila Ifirmacombi

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **alergični** na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo sulfonamidne derivate;
- če ste **noseči dlje kot tri mesece** (jemanju zdravila Ifirmacombi se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti);
- če imate **hudo jetrno** ali **ledvično** okvaro;
- če imate **težave z odvajanjem seča**;
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno povečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**;
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ifirmacombi se posvetujte z zdravnikom in če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **čezmerno bruhati ali dobite hudo drisko**,
- če imate **težave z ledvicami** ali **presajeno ledvico**,
- če imate **težave s srcem**,
- če imate **težave z jetri**,
- če imate **sladkorno bolezen**,
- če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni,
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus),
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka),
- če ste imeli kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila Ifirmacombi zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom,
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila Ifirmacombi pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč,
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo,
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Ifirmacombi".

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (**ali bi lahko zanosili**). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Ifirmacombi ni priporočljiva. Zdravila Ifirmacombi ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**;
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo Ifirmacombi);
- če vaša **koža postane bolj občutljiva za sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno;
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) **ali boste prejeli anestetik**;
- če se med jemanjem zdravila Ifirmacombi pojavijo **spremembe vida ali bolečina v enem ali obeh očesih**. To so lahko znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali pojava glavkoma, zvišanja tlaka v enem ali obeh očesih, ki se lahko zgodijo v nekaj urah do nekaj tednih po jemanju zdravila Ifirmacombi. Brez zdravljenja lahko pride do trajne okvare vida. Če ste v preteklosti imeli alergijo na penicilin ali na sulfonamide, je lahko pri vas večje tveganje za razvoj tega. Prenehajte z jemanjem zdravila Ifirmacombi in poiščite zdravniško pomoč.

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga vsebuje zdravilo, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Otroci in mladostniki

Zdravila Ifirmacombi otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo Ifirmacombi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Ifirmacombi, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom Ifirmacombi jemati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe:

- Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Ifirmacombi" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem;
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij;
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode);
- nekatera odvajala;
- zdravila za zdravljenje protina;
- nadomestke vitamina D;
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma;
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila, kot je repaglinid, ali inzulin);
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije).

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin, zdravila proti artritisu ali zdravili holestiramin in holestipol za zniževanje vrednosti holesterola v krvi.

Zdravilo Ifirmacombi skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Ifirmacombi lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom Ifirmacombi pijete alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo Ifirmacombi, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Ifirmacombi prekinete, še preden zanosite, ali takoj ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. Uporaba zdravila Ifirmacombi med nosečnostjo ni priporočljiva. Zdravila Ifirmacombi ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Ifirmacombi ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnost, da bi zdravilo Ifirmacombi vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev, je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Zdravilo Ifirmacombi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Ifirmacombi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje zdravila Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Priporočeni odmerek zdravila Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg predpisal zato, ker se vaš krvni tlak med dosedanjim zdravljenjem ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Ifirmacombi.

Če ta odmerek ne pomaga znižati krvnega tlaka toliko, kot je potrebno, vam zdravnik lahko predpiše Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Odmerjanje zdravila Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Priporočeni odmerek zdravila Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg predpisal zato, ker se vaš krvni tlak med dosedanjim zdravljenjem ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Ifirmacombi.

Če ta odmerek ne pomaga znižati krvnega tlaka toliko, kot je potrebno, vam zdravnik lahko predpiše Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Odmerjanje zdravila Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Priporočeni odmerek zdravila Ifirmacombi 300 mg/25 mg je ena tableta na dan. Tega odmerka se ne sme povečati. Zdravnik vam je zdravilo Ifirmacombi 300 mg/25 mg predpisal zato, ker se vaš krvni tlak med dosedanjim zdravljenjem ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom Ifirmacombi.

Če to zdravilo ne pomaga znižati krvnega tlaka toliko, kot je potrebno, vam bo zdravnik predpisal dodatno zdravilo.

Način uporabe

Zdravilo Ifirmacombi je treba **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Zdravilo Ifirmacombi lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Ifirmacombi jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6 do 8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ifirmacombi, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Ifirmacombi

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Ifirmacombi ne smejo jemati. Če tablete pogoltnete otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ifirmacombi

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan, so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov ali če se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo Ifirmacombi takoj prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

Neželeni učinki, o katerih so med kliničnimi študijami poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Ifirmacombi:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje ali bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, kar kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo ledvičnega delovanja (sečnina v krvi, kreatinin)

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida na tržišče

Po prihodu zdravila Ifirmacombi na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih.

Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so:

- glavobol,
- zvonjenje v ušesih,
- kašelj,
- motnje okušanja,
- prebavne motnje,
- bolečine v sklepih in mišicah,
- nenormalno jetrno delovanje, okvara ledvičnega delovanja,
- zvišanje vrednosti kalija v krvi in
- alergijske reakcije, kot so izpuščaji, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela,
- poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu, hudih alergijskih reakcijah (anafilaktični šok), zmanjšanju števila rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšanju števila trombocitov (krvne celice, ki so nujne za strjevanje krvi) in nizkih ravneh sladkorja

v krvi.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak); izguba apetita; draženje želodca; želodčni krči; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremljata slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; poslabšanje vida ali bolečine v očeh zaradi visokega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem); zmanjšanje števila belih krvnih celic, kar ima lahko za posledico pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), kar spremljajo značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni dejavnosti, omotica in bledica; ledvična bolezen; pljučna bolezen, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen, za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabeledost in mišični krči; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi telesnega položaja; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

Akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost).

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ifirmacombi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ifirmacombi

- Učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid.
Ena Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana (v obliki irbesartanijevega klorida) in 25 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:

manitol, hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, natrijev karboksimetilškrob, smukey, makrogol 6000 in hidrogenirano ricinusovo olje v jedru tablete ter polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukey, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172) v filmski oblogi. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Ifirmacombi vsebuje natrij".

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

manitol, hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, natrijev karboksimetilškrob, smukey, makrogol 6000 in hidrogenirano ricinusovo olje v jedru tablete ter polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukey v filmski oblogi. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Ifirmacombi vsebuje natrij".

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

manitol, hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, natrijev karboksimetilškrob, smukey, makrogol 6000 in hidrogenirano ricinusovo olje v jedru tablete ter polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukey, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172) v filmski oblogi. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Ifirmacombi vsebuje natrij".

Izgled zdravila Ifirmacombi in vsebina pakiranja

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Bledo roza, izbočene, ovalne, filmsko obložene tablete (tablete).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Bele, izbočene, filmsko obložene tablete (tablete) v obliki kapsule.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Bledo roza, izbočene, filmsko obložene tablete (tablete) v obliki kapsule.

Na voljo so škatle po 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.