

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (*telmisartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 40 mg/12,5 mg съдържа 112 mg лактоза монохидрат и 169 mg сорбитол (E420).

Всяка таблетка от 80 mg/12,5 mg съдържа 112 mg лактоза монохидрат и 338 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки

Червено-бели, двупластови таблетки с овална форма (5.2 mm) и гравирани върху тях код Н4.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки

Червено-бели, двупластови таблетки с овална форма (6.2 mm) и гравирани върху тях код Н8.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Kinzalkomb е с фиксирани дози (40 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид и 80 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно само с телмисартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Kinzalkomb се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на Kinzalmono 40 mg.
- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на Kinzalmono 80 mg.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg веднъж дневно. Kinzalkomb не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kinzalkomb при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките Kinzalkomb са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети, преди работа със или приложение на лекарствения продукт.

Kinzalkomb трябва да се съхранява в запечатания блистер, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди употреба. (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежки бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Едновременната употреба на Kinzalkomb с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Kinzalkomb не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс.

Освен това, Kinzalkomb трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на Kinzalkomb при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Kinzalkomb не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Kinzalkomb при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Kinzalkomb при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Kinzalkomb.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на Kinzalkomb не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или други антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Kinzalkomb, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърнатата подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума.

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза).

Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- Хипокалиемия

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно

количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- **Хиперкалиемия**

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Kinzalkomb) към ангиотензин II (AT₁) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Kinzalkomb, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с Kinzalkomb (вж. точка 4.5).

- **Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза**

Няма данни, че Kinzalkomb може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм.

Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- **Хипомагнезиемия**

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Сорбитол и лактоза монохидрат

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат и сорбитол. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза и/или с наследствена непоносимост към галактоза, Ларп-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза.

Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на

фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонисти (включително Kinzalkomb). Едновременното прилагане на литий и Kinzalkomb не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбенексолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Kinzalkomb се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- клас Ia антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Дигоксин

При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49%) и на най-ниската (20%) плазмена концентрация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадrenalин)

Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин)

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или лекарствени продукти, задържащи калций в организма (например терапия с витамин D), е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и diaзоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и diaзоксида.

Антихолинергичните лекарствени продукти (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантидин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантидин.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресирация им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на Kinzalkomb при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Kinzalkomb в периода на кърмене, Kinzalkomb не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на Kinzalkomb по време на бременност не се препоръчва. Ако Kinzalkomb се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kinzalkomb може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога при прием на Kinzalkomb могат да се появят замаяване и сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замаяване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на Kinzalkomb е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1 471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс хидрохлоротиазид (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с Kinzalkomb могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата , нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

редки:

bronхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система

редки:

обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

нечести:

хипокалиемия

редки:

хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

нечести:

безпокойство

редки:

депресия

Нарушения на нервната система

чести:

замайване

нечести:

синкоп, парестезия

редки:

безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

редки:

нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

нечести:

вертиго

Сърдечни нарушения

нечести:

тахикардия, аритмия

Съдови нарушения

нечести:

хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

нечести:

диспнея

редки:

респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

нечести:

диария, сухота в устата, флатуленция

редки:

абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит

Хепато-билиарни нарушения

редки:

абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

редки:

ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, , пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
нечести:	болки в гърба, мускулни, миалгия
редки:	артралгия, мускулни крампи, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести:	еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
нечести:	болка в гърдния кош
редки:	грипоподобно заболяване, болка

Изследвания	
нечести:	повишена пикочна киселина в кръвта
редки:	повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробните ензими

- 1: на база на постмаркетинговия опит
- 2: за допълнително описание, моля вижте подточка Описание на избрани нежелани реакции

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Kinzalkomb, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан:

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%), е сравнима с плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти.

Инфекции и инфестации	
нечести:	инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища
редки:	включително цистит, сепсис включително с фатален изход ³

Нарушения на кръвта и лимфната система	
нечести:	анемия
редки:	еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система	
редки:	свръхчувствителност, анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето	
нечести:	хиперкалиемия
редки:	хипоглокемия (при пациенти, болни от диабет)

Сърдечни нарушения нечести:	брадикардия
Нарушения на нервната система редки:	сънливост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения нечести: много редки:	кашлица интерстициална белодробна болест ³
Стомашно-чревни нарушения редки:	стомашен дискомфорт
Нарушения на кожата и подкожната тъкан редки:	екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите редки:	артроза, болки в сухожилията
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища редки:	бъбречна дисфункция, бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение нечести:	астения
Изследвания редки:	понижен хемоглобин

3: за допълнително описание, моля вижте подточка Описание на избрани нежелани реакции

Хидрохлоротиазид:
Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид, са:

Инфекции и инфестации с неизвестна честота:	сиалоаденит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) с неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи редки: с неизвестна честота:	тромбоцитопения (понякога с пурпура) апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза,

Нарушения на имунната система с неизвестна честота:	анафилактични реакции, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система с неизвестна честота:	недостатъчно контролиран захарен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето чести: редки: много редки: с неизвестна честота:	хипомагnezимия хиперкалциемия хипохлоремична алкалоза анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролия, хиперглициемия, хиповолиемия.
Психични нарушения с неизвестна честота:	безпокойство
Нарушения на нервната система редки: с неизвестна честота:	главоболие замайване
Нарушения на очите с неизвестна честота:	ксантопсия, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Съдови нарушения с неизвестна честота:	некротизиращ васкулит
Стомашно-чревни нарушения чести: с неизвестна честота:	гадене панкреатит, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения с неизвестна честота:	хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан с неизвестна честота:	лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите с неизвестна честота:	слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища с неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение с неизвестна честота:	пирексия

Изследвания

с неизвестна честота:

повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Сепсис

В проучването PROfESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следственна връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.

Симптоми: Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолиемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение: Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овлабяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Kinzalkomb е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Kinzalkomb, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редукция на кръвното налягане.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. При хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че при едновременно приложение на телмисартан, блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2 часа, като пик на ефекта се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, ателолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнява ефектите от приложението на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху резултатите по отношение на сърдечно-съдовата система, при 25 620 пациенти на възраст ≥ 55 години, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, увреждане на периферни артерии или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на прицелните органи (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от настъпване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542); рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), последвано от проследяване със средна продължителност от 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл по отношение намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск при телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% CI 0,93 –1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при марж от 1,13). Процентът на случаите на смърт по всяка причина е съответно 11,6% и 11,8% при пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна цел от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% CI 0,90 –1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първична крайна цел в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което изследва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо, с коефициент на риск 0,92 (95 % CI 0,81 –1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76 –1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% CI 0,85 –1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато при терапия с телмисартан по-често се съобщава за случаи на хипотония.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинираното лечение. Освен това, има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в рамата с пациенти на комбинирано лечение. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В проучването “Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт” (“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70 %) спрямо 0,49 %) [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. Вижте също информацията озаглавена “Профилактика на сърдечно-съдови инциденти“.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост не са известни.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kinzalkomb във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави субекти не променя фармакокинетиката на която и да е от съставките.

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редуция в AUC да предизвика редуция в терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на Kinzalkomb. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l.

Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод ^{14}C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (>97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталният плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан с дози от 20 – 160 mg е нелинейна, като се наблюдава непропорционално повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-млади и пациенти на възраст над 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2 –3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага прецизиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограничения опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез

перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. Въпреки това, натрупаният опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте
Меглумин
Микрокристална целулоза
Повидон (K25)
Червен железен оксид (E172)
Натриев хидроксид
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Сорбитол (E420)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий блистери (PA/Al/PVC/Al или PA/PA/Al/PVC/Al). Един блистер съдържа 7 или 10 таблетки.

Опаковки:

- блистер с 14, 28, 56 или 98 таблетки или
- перфориран едnodозов блистер с 28 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Kinzalkomb трябва да се съхранява в запечатаните блистери, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера, непосредствено преди употреба.

Понякога външния слой на блистера може да се отдели от вътрешния слой. В тези случаи не е необходимо да се предприемат никакви действия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки
EU/1/02/214/001-005

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки
EU/1/02/214/006-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 Април 2002

Дата на последно подновяване: 23 април 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие

всяка таблетка съдържа 99 mg лактоза монохидрат и 338 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Жълто-бели таблетки с овална форма (6.2 mm) и гравирани върху тях фирмен знак и код Н9.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Kinzalkomb е с фиксирани дози (80 mg телмисартан /25 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) или на пациенти, които са стабилизирани преди това с телмисартан и хидрохлоротиазид, приемани отделно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Kinzalkomb се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg или на пациенти, които са стабилизирани преди това с телмисартан и хидрохлоротиазид, приемани отделно.

Kinzalkomb сепредлага още и в дози 40 mg/12,5 mg и 80 mg/12,5 mg.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg веднъж дневно. Kinzalkomb не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходимо специално коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на Kinzalkomb при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките Kinzalkomb са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети, преди работа със или приложение на лекарствения продукт.

Kinzalkomb трябва да се съхранява в запечатания блистер, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди употреба. (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Едновременната употреба на Kinzalkomb с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Kinzalkomb да не се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс.

Освен това, Kinzalkomb трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на Kinzalkomb при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Kinzalkomb не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Kinzalkomb при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Kinzalkomb при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Kinzalkomb.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната

артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на Kinzalkomb не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или други антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Kinzalkomb, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърнатата подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- Хипокалиемия

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- Хиперкалиемия

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Kinzalkomb) към ангиотензин II (AT₁) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Kinzalkomb, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с Kinzalkomb (вж. точка 4.5).

- Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза

Няма данни, че Kinzalkomb може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- Хиперкалциемия

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- Хипомагнезиемия

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Сорбитол и лактоза монохидрат

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат и сорбитол. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза и/или с наследствена непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза.

Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава

неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонисти (включително Kinzalkomb). Едновременното прилагане на литий и Kinzalkomb не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия: (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия: (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соливи заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Kinzalkomb се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- клас Ia антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Дигоксин

При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49%) и на най-ниската (20%) плазмена концентрация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния

ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадrenalин)

Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин)

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или лекарствени продукти, задържащи калций в организма (например терапия с витамин D), е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и diaзоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и diaзоксида.

Антихолинергичните лекарствени продукти (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантин.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресирация им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на Kinzalkomb при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоperfузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Kinzalkomb в периода на кърмене, Kinzalkomb не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на

безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко.

Употребата на Kinzalkomb по време на бременност не се препоръчва. Ако Kinzalkomb се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kinzalkomb може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога при прием на Kinzalkomb могат да се появят замайване и сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замайване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Общата честота на нежеланите събития, съобщени при употреба на Kinzalkomb 80 mg/25 mg е сравнима с тази при употреба на Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с Kinzalkomb могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

редки:

бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система

редки:

обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

нечести:

хипокалиемия

редки:

хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения	
нечести:	безпокойство
редки:	депресия
Нарушения на нервната система	
чести:	замайване
нечести:	синкоп, парестезия
редки:	безсъние, нарушения на съня
Нарушения на очите	
редки:	нарушения на зрението, замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести:	вертиго
Сърдечни нарушения	
нечести:	тахикардия, аритмия
Съдови нарушения	
нечести:	хипотония, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
нечести:	диспнея
редки:	респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	
нечести:	диария, сухота в устата, флатуленция
редки:	абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит
Хепато-билиарни нарушения	
редки:	абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение ²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
редки:	ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, , пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
нечести:	болки в гърба, мускулни, миалгия
редки:	артралгия, мускулни крампи, болка в крайник
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести:	еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
нечести:	болка в гръдния кош
редки:	грипоподобно заболяване, болка
Изследвания	
нечести:	повишена пикочна киселина в кръвта

редки:	повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробните ензими
--------	--

- 1: на база на постмаркетинговия опит
- 2: за допълнително описание, моля вижте подточка Описание на избрани нежелани реакции

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Kinzalkomb, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан:

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%), е сравнима с плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти.

Инфекции и инфестации

нечести:	инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища включително цистит,
редки:	сепсис включително с фатален изход ³

Нарушения на кръвта и лимфната система

нечести:	анемия
редки:	еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

редки:	свръхчувствителност, анафилактична реакция
--------	--

Нарушения на метаболизма и храненето

нечести:	хиперкалиемия
редки: диабет)	хипогликемия (при пациенти, болни от

Сърдечни нарушения

нечести:	брадикардия
----------	-------------

Нарушения на нервната система

редки:	сънливост
--------	-----------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

нечести:	кашлица
много редки:	интерстициална белодробна болест ³

Стомашно-чревни нарушения

редки:	стомашен дискомфорт
--------	---------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан редки:	екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите редки:	артроза, болки в сухожилията
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища нечести:	бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение нечести:	астения
Изследвания редки:	понижен хемоглобин
3: за допълнително описание, моля вижте подточка Описание на избрани нежелани реакции	
<u>Хидрохлоротиазид:</u> Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).	
Инфекции и инфестации с неизвестна честота:	сиалоаденит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) с неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи редки: неизвестна честота:	тромбоцитопения (понякога с пурпура) апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза,
Нарушения на имунната система неизвестна честота:	анафилактични реакции, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система с неизвестна честота:	недостатъчно контролиран захарен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето чести: редки: много редки: с неизвестна честота:	хипомагnezимия хиперкалциемия хипохлоремична алкалоза анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хиперглициемия, хиповолемия.
Психични нарушения с неизвестна честота:	безпокойство

Нарушения на нервната система редки: с неизвестна честота:	главоболие замайване
Нарушения на очите с неизвестна честота:	ксантопсия, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Съдови нарушения с неизвестна честота:	некротизиращ васкулит
Стомашно-чревни нарушения чести: с неизвестна честота:	гадене панкреатит, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения с неизвестна честота:	хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан с неизвестна честота:	лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите с неизвестна честота:	слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища с неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение с неизвестна честота:	пирексия
Изследвания с неизвестна честота:	повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции .

Сепсис

В проучването PROFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следственна връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.

Симптоми: Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолиемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение: Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овлаждането зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Kinzalkomb е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Kinzalkomb, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редукция на кръвното налягане.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан.

Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертирация ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. При хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че при едновременно приложение на телмисартан, блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2 часа, като пик на ефекта се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редуция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, ателолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

В двойно-сляпо контролирано клинично изпитване (n=687 пациенти, оценени за ефикасност) при пациенти, които не се повлияват от лечението с комбинацията 80 mg/12,5 mg е наблюдавано постепенно увеличаване на ефекта на понижаване на кръвното налягане с 2,7/1,6 mm Hg (СКН/ДКН) при комбинацията 80 mg/25 mg спрямо продължително лечение с комбинацията 80 mg/12,5 mg (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво). В последващо клинично изпитване с комбинацията 80 mg/25 mg се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане (изразяващо се в общо понижаване с 11,5/9,9 mm Hg (СКН/ДКН)).

В обобщен анализ от две сходни 8-седмични двойно-слепи плацебо контролирани клинични изпитвания спрямо 160 mg/25 mg валсартан/хидрохлоротиазид (n=2 121 пациенти, оценени за ефикасност) е наблюдаван значимо по-голям ефект на понижаване на кръвното налягане с 2,2/1,2 mm Hg (СКН/ДКН) (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво) в полза на комбинацията 80 mg/25 mg телмисартан/хидрохлоротиазид.

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнява ефектите от приложението на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху резултатите по отношение на сърдечно-съдовата система, при 25 620 пациенти на възраст ≥ 55 години, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, увреждане на периферни артерии или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на прицелните органи (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от настъпване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542); рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), последвано от проследяване със средна продължителност от 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл по отношение намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск при телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% CI 0,93 –1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при марж от 1,13). Процентът на случаите на смърт по всяка причина е съответно 11,6% и 11,8% при пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна цел от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% CI 0,90 –1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първична крайна цел в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което изследва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо, с коефициент на риск 0,92 (95 % CI 0,81 –1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76 –1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% CI 0,85 –1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато при терапия с телмисартан по-често се съобщава за случаи на хипотония.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинираното

лечение. Освен това, има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в рамото с пациенти на комбинирано лечение. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В проучването “Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт” (“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. Вижте също информацията озаглавена “Профилактика на сърдечно-съдови инциденти”.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация на телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост не са известни.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМПК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно

$\geq 50\ 000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kinzalkomb във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави субекти не променя фармакокинетиката на нито едно от веществата.

Абсорбция: Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редуция в AUC да предизвика редуция в терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на Kinzalkomb. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l. Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод ^{14}C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (>97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталният плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност

Телмисартан: фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан с дози от 20 – 160 mg е нелинейна, като се наблюдава непропорционално повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Старческа възраст:

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-млади и пациенти на възраст над 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2 –3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага прецизиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънс на телмисартан. Според ограниченият опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане:

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са проведени допълнителни проучвания с комбинация с фиксирани дози 80 mg/25 mg. В предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. Въпреки това, натрупаният опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте
Меглумин
Микрокристална целулоза
Повидон (K25)
Жълт железен оксид (E172)
Натриев хидроксид,
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Сорбитол (E420)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий блистери (PA/Al/PVC/Al или PA/PA/Al/PVC/Al). Един блистер съдържа 7 или 10 таблетки.

Видове опаковки:

- блистер с 14, 28, 56 или 98 таблетки или
- перфориран еднодозов блистер с 28 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Kinzalkomb трябва да се съхранява в запечатаните блистери, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера, непосредствено преди употреба. Понякога външния слой на блистера може да се отдели от вътрешния слой. В тези случаи не е необходимо да се предприемат никакви действия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/214/011-015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 19 Април 2002
Дата на последно подновяване: 23 април 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава на всеки три години.

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
98 таблетки
28 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/214/001 14 таблетки
EU/1/02/214/002 28 таблетки
EU/1/02/214/003 28 x 1 таблетки
EU/1/02/214/004 56 таблетки
EU/1/02/214/005 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пон
Вт
Ср
Чет
Пет
Съб
Нед

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Еднодозов блистер (опакровка от 28x1 таблетка) или друг блистер, който не е със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
98 таблетки
28 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/214/006 14 таблетки
EU/1/02/214/007 28 таблетки
EU/1/02/214/008 28 x 1 таблетки в еднодозов блистер
EU/1/02/214/009 56 таблетки
EU/1/02/214/010 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пон
Вт
Ср
Чет
Пет
Съб
Нед

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Еднодозов блистер (опакровка от 28x1 таблетка) или друг блистер, който не е със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
98 таблетки
28 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/214/011 14 таблетки
EU/1/02/214/012 28 таблетки
EU/1/02/214/013 28 x 1 таблетки в еднодозов блистер
EU/1/02/214/014 56 таблетки
EU/1/02/214/015 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пон
Вт
Ср
Чет
Пет
Съб
Нед

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Еднодозов блистер (опакровка от 28x1 таблетка) или друг блистер, който не е със 7 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kinzalkomb 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kinzalkomb и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kinzalkomb
3. Как да приемате Kinzalkomb
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kinzalkomb
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kinzalkomb и за какво се използва

Kinzalkomb е комбинация от две активни вещества в една таблетка – телмисартан и хидрохлоротиазид. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарствени продукти, наречени рецепторни антагонисти на ангиотензин II. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II така, че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечни пристъпи, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Симптоми, в резултат на високо кръвно налягане, обикновено не се наблюдават преди да възникнат увреждания в органите. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

Kinzalkomb се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не се контролира достатъчно, когато телмисартан се използва самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kinzalkomb

Не приемайте Kinzalkomb

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на Kinzalkomb и в ранна бременност - вижте раздел Бременност)
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур) или каквото и да е друго тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се повлияват от лечение
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Kinzalkomb, ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kinzalkomb, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици (обезводняващи лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемодиализа.
- бъбречно заболяване или бъбречен трансплантат
- стеноза на реналната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека)
- чернодробно заболяване
- сърдечни проблеми
- диабет
- подагра
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта)
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което собствената имунна система атакува организма
- активната съставка хидрохлоротиазид може да причини необичайна реакция, водеща до намалено зрение и болка в окото. Това може да са симптоми за повишаване на вътреочното налягане и може да се случи в рамките на часове до седмици от началото на приема на Kinzalkomb. Това може да доведе до трайно увреждане на зрението, ако не се лекува.
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате Kinzalkomb.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kinzalkomb:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
- АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
- алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Kinzalkomb”.

- ако приемате дигоксин

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Kinzalkomb не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва в този период (вижте раздел Бременност).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс на Вашия организъм. Типичните симптоми на водно-електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, гадене (повдигане), повръщане, мускулна умора и сърцебиене (повече от 100 удара в минута). Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако почувствате някой от тези симптоми.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако установите повишена чувствителност на кожата си при излагане на слънце, със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, оток, обрив), които се появяват по-често от обикновено.

В случай на операция или анестезия, трябва да съобщите на Вашия лекар, че приемате Kinzalkomb.

Kinzalkomb може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Kinzalkomb при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и Kinzalkomb

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете използването на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с Kinzalkomb:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои типове депресия
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи лекарства), слабителни (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик), салицилова киселина и нейните производни
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи соли заместители, ACE инхибитори, циклоспорин (лекарство за потискане на имунитета) и други лекарствени продукти, като хепарин натрий (антикоагулант)
- лекарства, които се влияят от промени в нивата на калий в кръвта, като лекарства за сърцето (например, дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например, хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол), лекарства, използвани при психични разстройства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин) и други лекарства, като някои антибиотици (например, спарфлоксацин, пентамидин) или някои лекарства за лечение на алергични реакции (например, терфенадин)
- лекарства за лечение на диабет (инсулини или перорални лекарства, като метформин) холестирамин и колестипол, лекарства за понижаване на нивата на липидите в кръвта

- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин
- лекарства за отпускане на мускулите, като тубокурарин
- калциеви добавки и/или добавки с витамин D
- антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за лечение на различни нарушения, като стомашно-чревни крампи, спазми на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болестта на Паркинсон и за подпомагане на анестезията), като атропин и бипериден
- амантидин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, както и за лечение или профилактика на някои заболявания, причинявани от вируси
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, кортикостероиди, обезболяващи лекарства (като нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), лекарства за лечение на рак, подагра или артрит
- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Kinzalkomb” и “Предупреждения и предпазни мерки”).
- дигоксин

Kinzalkomb може да увеличи ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (напр. баклофен, амифостин). Освен това, ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се усили при употребата на алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти. Вие може да усетите това като замайване при изправяне. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате Kinzalkomb.

Ефектът на Kinzalkomb може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирирн или ибупрофен).

Kinzalkomb с храна и алкохол

Можете да приемате Kinzalkomb със или без храна.

Избягвайте да консумирате алкохол докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да понижи кръвното Ви налягане и/или да повиши риска да почувствате замайване или прималяване

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено, Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Kinzalkomb преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство, вместо Kinzalkomb. Kinzalkomb не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Kinzalkomb не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Някои хора се чувстват замаяни или изморени когато приемат Kinzalkomb. Ако се почувствате замаяни или изморени, не шофирайте и не работете с машини.

Kinzalkomb съдържа млечна захар (лактоза) и сорбитол.

Ако имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете приема на Kinzalkomb.

Как да приемате Kinzalkomb

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

Опитайте се да приемате таблетка по едно и също време всеки ден. Може да приемате Kinzalkomb с или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате Kinzalkomb всеки ден, докато Вашия лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашият черен дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава 40 mg/12,5 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kinzalkomb

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да изпитате някои симптоми, като понижено кръвно налягане и ускорен сърдечен ритъм. Съобщават се също и забавен сърдечен ритъм, замаяност, повръщане, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност. Хидрохлортиазид, като компонент мож да доведе до значимо понижаване както на кръвното налягане, така и до понижаване нивата на калий в кръвта, които могат да бъдат причина за гадене, сънливост и мускулни спазми и/или нередовен сърдечен ритъм, свързан със съпътстващата употреба на лекарства като дигиталис, или определени антиаритмични лекарства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Kinzalkomb

Ако забравите да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. *Не* вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват вниманието на лекар.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако при Вас се появи някой от следните симптоми: Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта” е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло), бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем), образуване на мехури и белене на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза); тези нежелани реакции са редки, (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) или с неизвестна честота (токсична епидермална некролиза), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с лекар. Ако не се лекуват, тези реакции може да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, но все пак не може да бъде изключена при Kinzalkomb.

Възможни нежелани реакции на Kinzalkomb

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):
замайване

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване на крайниците (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, газове, болка в гърба, мускулни спазми, мускулна болка, еректилна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гръдния кош, повишено ниво на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
възпаление на белия дроб (bronхит), активиране или влошаване на системен лупус еритематодес (заболяване, при което собствената имунната система атакува организма, което причинява болка в ставите, кожен обрив и треска), възпалено гърло, възпалени синуси, чувство за тъга (депресия), безсъние, зрителни смущения, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене (повръщане), възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), зачервяване на кожата (еритема), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците, мускулни крампи, грипозно заболяване, болка, ниско ниво на натрий, повишено ниво на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежелани реакции, докладвани за всеки отделен компонент, може да са потенциални нежелани реакции за Kinzalkomb, дори и да не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
инфекция на горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, намален брой на червените кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост, кашлица.

Редки нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Намален брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция, лекарствен обрив), понижени нива на кръвна захар (при пациенти с диабет), разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), артроза, възпаление на сухожилията, понижен хемоглобин (кръвен протеин), сънливост.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)
Прогресивно срастване на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**.

*Събитието може да е случайно или да е свързано с непознат до момента механизъм.

**Случаи на прогресивно срастване на белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Обаче, не е известно дали причината е телмисартан.

Хидрохлоротиазид

Следните нежелани реакции се съобщават при пациенти приемащи само хидрохлоротиазид:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Повръщане (гадене), ниски нива на магнезий в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

Намаление на броя на тромбоцитите, което води до повишен риск от кървене или натъртвания (малки лилаво-червени петна по кожата или други тъкани, вследствие на кървене), високи нива на калций в кръвта, главоболие.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

Повишено рН (нарушен алкално-киселинен баланс), поради ниски нива на хлор в кръвта.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка за честотата):

възпаление на слюнчените жлези, рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намален брой (или дори липса на) кръвни клетки, включително намален брой червени и бели кръвни клетки, сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), намаляване или загуба на апетит; безпокойство, замаяване, замъглено виждане или виждане в жълто, намалено зрение и болка в окоото (възможни признаци на остро късогледство или остра закритоъгълна глаукома), възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит), възпаление на панкреаса, разстроен стомах, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), синдром, подобен на лупус (състояние, наподобяващо заболяване, наречено системен лупус еритематодес, при което собствената имунната система атакува организма); нарушения на кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина, обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или в устата, лющене на кожата, треска (вероятни признаци на еритема мултиформе), слабост, бъбречно възпаление или увредена бъбречна функция, наличие на глюкоза в урината (глюкозурия), треска, нарушен електролитен баланс, повишени нива на холестерол в кръвта, понижен кръвен обем, повишени нива на глюкоза в кръвта, затруднения в контролирането на нивата на глюкоза в кръвта/урината при пациенти с диагноза захарен диабет или липиди в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kinzalkomb

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Трябва да съхранявате Вашето лекарство в оригиналната опаковка, за да се предпазват таблетките от светлина. Извадете таблетката Kinzalkomb от блистера непосредствено преди да я приемете.

Понякога външния слой на блистера се отделя от вътрешния слой. В такъв случай не е необходимо да предприемате никакви действия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kinzalkomb

- Активните вещества са телмисартан и хидрохлоротиазид. Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон, червен железен оксид (E172), натриев хидроксид, натриев нишестен гликолат (тип А), сорбитол (E420).

Как изглежда Kinzalkomb и какво съдържа опаковката

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg са червено-бели овални двуслойни таблетки с гравирани върху тях код Н4

Kinzalkomb се предлага в блистери, съдържащи 14, 28, 56 или 98 таблетки или перфориран еднодозов блистер с 28 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0) 118 206 30 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: Информация за потребителя

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kinzalkomb и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kinzalkomb
3. Как да приемате Kinzalkomb
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kinzalkomb
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kinzalkomb и за какво се използва

Kinzalkomb е комбинация от две активни вещества в една таблетка – телмисартан и хидрохлоротиазид. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарствени продукти, наречени рецепторни антагонисти на ангиотензин II. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II така, че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечни пристъпи, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Симптоми, в резултат на високо кръвно налягане, обикновено не се наблюдават преди да възникнат увреждания в органите. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

Kinzalkomb се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не се контролира достатъчно, когато телмисартан се използва самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kinzalkomb

Не приемайте Kinzalkomb

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6.)

- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на Kinzalkomb и в ранна бременност - вижте раздел Бременност)
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур) или каквото и да е друго тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се повлияват от лечение
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Kinzalkomb, ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kinzalkomb, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици (обезводняващи лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемодиализа.
- бъбречно заболяване или бъбречен трансплантат
- стеноза на реналната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека)
- чернодробно заболяване
- сърдечни проблеми
- диабет
- подагра
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта)
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което собствената имунна система атакува организма
- активната съставка хидрохлоротиазид може да причини необичайна реакция, водеща до намалено зрение и болка в окото. Това може да са симптоми за повишаване на вътреочното налягане и може да се случи в рамките на часове до седмици от началото на приема на Kinzalkomb. Това може да доведе до трайно увреждане на зрението, ако не се лекува.
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате Kinzalkomb.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kinzalkomb:

- ако приемате някое от следните лекарства използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Kinzalkomb” ако приемате дигоксин.

- ако приемате дигоксин.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Kinzalkomb не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва в този период (вижте раздел Бременност).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс на Вашия организъм. Типичните симптоми на водно-електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, гадене (повдигане), повръщане, мускулна умора и сърцебиене (повече от 100 удара в минута). Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако почувствате някой от тези симптоми.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако установите повишена чувствителност на кожата си при излагане на слънце, със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, оток, обрив), които се появяват по-често от обикновено.

В случай на операция или анестезия, трябва да съобщите на Вашия лекар, че приемате Kinzalkomb.

Kinzalkomb може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Kinzalkomb при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и Kinzalkomb

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете използването на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с Kinzalkomb:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои типове депресия
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи лекарства), слабителни (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик), салицилова киселина и нейните производни
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи соли заместители, ACE инхибитори, циклоспорин (лекарство за потискане на имунитета) и други лекарствени продукти, като хепарин натрий (антикоагулант)
- лекарства, които се влияят от промени в нивата на калий в кръвта, като лекарства за сърцето (например, дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например, хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол), лекарства, използвани при психични разстройства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин) и други лекарства, като някои антибиотици (например, спарфлоксацин, пентамидин) или някои лекарства за лечение на алергични реакции (например, терфенадин)
- лекарства за лечение на диабет (инсулини или перорални лекарства, като метформин).
- холестирамин и колестипол, лекарства за понижаване на нивата на липидите в кръвта
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин

- лекарства за отпускане на мускулите, като тубокурарин
- калциеви добавки и/или добавки с витамин D
- антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за лечение на различни нарушения, като стомашно-чревни крампи, спазми на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болестта на Паркинсон и за подпомагане на анестезията), като атропин и бипериден
- амантидин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, както и за лечение или профилактика на някои заболявания, причинявани от вируси)
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, кортикостероиди, обезболяващи лекарства, (като нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), лекарства за лечение на рак, подагра или артрит
- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Kinzalkomb” и “Предупреждения и предпазни мерки”).
- дигоксин

Kinzalkomb може да увеличи ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (напр. баклофен, амифостин). Освен това, ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се усилва при употребата на алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти. Вие може да усетите това като замаяване при изправяне. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате Kinzalkomb.

Ефектът на Kinzalkomb може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирин или ибупрофен).

Kinzalkomb с храна и алкохол

Можете да приемате Kinzalkomb със или без храна.

Избягвайте да консумирате алкохол докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да понижи кръвното Ви налягане и/или да повиши риска да почувствате замаяване или прималяване.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено, Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Kinzalkomb преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство, вместо Kinzalkomb. Kinzalkomb не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Kinzalkomb не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на Kinzalkomb върху способността за шофиране или работа с машини. Някои хора се чувстват замаяни или изморени когато приемат Kinzalkomb. Ако се почувствате замаяни или изморени, не шофирайте и не работете с машини.

Kinzalkomb съдържа млечна захар (лактоза) и сорбитол.

Ако имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с Вашия лекар, преди да

започнете приема на Kinzalkomb.

3. Как да приемате Kinzalkomb

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

Опитайте се да приемате таблетка по едно и също време всеки ден. Може да приемате Kinzalkomb с или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате Kinzalkomb всеки ден, докато Вашия лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашият черен дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава 40 mg/12,5 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kinzalkomb

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да изпитате някои симптоми, като понижено кръвно налягане и ускорен сърдечен ритъм. Съобщават се също и забавен сърдечен ритъм, замаяност, повръщане, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност. Хидрохлортиазид, като компонент може да доведе до значимо понижаване както на кръвното налягане, така и до понижаване нивата на калий в кръвта, които могат да бъдат причина за гадене, сънливост и мускулни спазми и/или нередовен сърдечен ритъм, свързан с едновременната употреба на лекарства като дигиталис, или определени антиритъмни лекарства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Kinzalkomb

Ако забравите да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. *Не* вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват вниманието на лекар.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако при Вас се появи някой от следните симптоми:

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта” е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло), бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем), образуване на мехури и белене на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) или с неизвестна честота (токсична епидермална некролиза), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с лекар. Ако не се лекуват, тези реакции може да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, въпреки това не може да бъде изключена при Kinzalkomb.

Възможни нежелани реакции на Kinzalkomb

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):
замайване

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване на крайниците (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, газове, болка в гърба, мускулни спазми, мускулна болка, еректилна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гърдния кош, повишено ниво на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
възпаление на белия дроб (bronхит), активиране или влошаване на системен лупус еритематодес (заболяване, при което собствената имунната система атакува организма, което причинява болка в ставите, кожен обрив и треска), възпалено гърло, възпалени синуси, чувство за тъга (депресия), безсъние, зрителни смущения, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене (повръщане), възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), зачервяване на кожата (еритема), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците, мускулни крампи, грипозно заболяване, болка, ниско ниво на натрий, повишено ниво на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежелани реакции, докладвани за всеки отделен компонент, може да са потенциални нежелани реакции за Kinzalkomb, дори и да не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
инфекция на горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, намален брой на червените кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост, кашлица.

Редки нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Намален брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция, лекарствен обрив), понижени нива на кръвна захар (при пациенти с диабет), разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), артроза, възпаление на сухожилията, понижен хемоглобин (кръвен протеин), сънливост.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)
Прогресивно срастване на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**.

*Събитието може да е случайно или да е свързано с непознат до момента механизъм.

**Случаи на прогресивно срастване на белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Обаче, не е известно дали причината е телмисартан.

Хидрохлоротиазид

Следните нежелани реакции се съобщават при пациенти приемащи само хидрохлоротиазид:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Повръщане (гадене), ниски нива на магнезий в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

Намаление на броя на тромбоцитите, което води до повишен риск от кървене или натъртвания (малки лилаво-червени петна по кожата или други тъкани, вследствие на кървене), високи нива на калций в кръвта, главоболие.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

Повишено рН (нарушен алкално-киселинен баланс), поради ниски нива на хлор в кръвта.

Нежеланите реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка за честотата):

възпаление на слюнчените жлези, рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намален брой (или дори липса на) кръвни клетки, включително намален брой червени и бели кръвни клетки, сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), намаляване или загуба на апетит, безпокойство, замайване, замъглено виждане или виждане в жълто, намалено зрение и болка в окото (възможни признаци на остро късогледство или остра закритоъгълна глаукома), възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит), възпаление на панкреаса, разстроен стомах, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), синдром, подобен на лупус (състояние, наподобяващо заболяване наречено системен лупус еритематодес, при което собствената имунната система атакува организма); нарушения на кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина, обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или в устата, лющене на кожата, треска (вероятни признаци на еритема мултиформе), слабост, бъбречно възпаление или увредена бъбречна функция, наличие на глюкоза в урината (глюкозурия), треска, нарушен електролитен баланс, повишени нива на холестерол в кръвта, понижен кръвен обем, повишени нива на глюкоза в кръвта, затруднения в контролирането на нивата на глюкоза в кръвта/урината при пациенти с диагноза захарен диабет или липиди в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kinzalkomb

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Трябва да съхранявате Вашето лекарство в оригиналната опаковка, за да се предпазват таблетките от светлина. Извадете таблетката Kinzalkomb от блистера непосредствено преди да я приемете.

Понякога външния слой на блистера се отделя от вътрешния слой. В такъв случай не е необходимо да предприемате никакви действия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kinzalkomb

- Активните вещества са телмисартан и хидрохлоротиазид. Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон, червен железен оксид (E172), натриев хидроксид, натриев нишестен гликолат (тип А), сорбитол (E420).

Как изглежда Kinzalkomb и какво съдържа опаковката

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg са червено-бели овални двуслойни таблетки с гравирани върху тях код Н8

Kinzalkomb се предлага в блистери, съдържащи 14, 28, 56 или 98 таблетки или перфориран едnodозов блистер с 28 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0) 118 206 30 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: Информация за потребителя

Kinzalkomb 80 mg/25 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kinzalkomb и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kinzalkomb
3. Как да приемате Kinzalkomb
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kinzalkomb
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kinzalkomb и за какво се използва

Kinzalkomb е комбинация от две активни вещества в една таблетка – телмисартан и хидрохлоротиазид. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарствени продукти, наречени рецепторни антагонисти на ангиотензин II. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II така, че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечни пристъпи, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Симптоми, в резултат на високо кръвно налягане, обикновено не се наблюдават преди да възникнат увреждания в органите. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

Kinzalkomb се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не се контролирано достатъчно добре от Kinzalkomb 80/12.5 mg или при пациенти, които вече са били стабилизирани чрез телмисартан и хидрохлоротиазид, използвани поотделно.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Kinzalkomb

Не приемайте Kinzalkomb

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това

- лекарство (изброени в точка б).
- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на Kinzalkomb и в ранна бременност - вижте раздел Бременност)
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от черния дроб и жлъчния мехур) или каквото и да е друго тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се повлияват от лечение
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Kinzalkomb, ако някоя от горепосочените състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kinzalkomb, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици (обезводняващи лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемодиализа.
- бъбречно заболяване или бъбречен трансплантат
- стеноза на реналната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека)
- чернодробно заболяване
- сърдечни проблеми
- диабет
- подагра
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта)
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което собствената имунна система атакува организма
- активната съставка хидрохлоротиазид може да причини необичайна реакция, водеща до намалено зрение и болка в окото. Това може да са симптоми за повишаване на вътреочното налягане и може да се случи в рамките на часове до седмици от началото на приема на Kinzalkomb. Това може да доведе до трайно увреждане на зрението, ако не се лекува.
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате Kinzalkomb.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kinzalkomb:

- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви. Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Kinzalkomb”.

- ако приемате дигоксин.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Kinzalkomb не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва в този период (вижте раздел Бременност).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс на Вашия организъм. Типичните симптоми на водно-електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, гадене (повдигане), повръщане, мускулна умора и сърцебиене (повече от 100 удара в минута). Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако почувствате някой от тези симптоми.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако установите повишена чувствителност на кожата си при излагане на слънце, със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, оток, обрив), които се появяват по-често от обикновено.

В случай на операция или анестезия, трябва да съобщите на Вашия лекар, че приемате Kinzalkomb.

Kinzalkomb може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Kinzalkomb при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и Kinzalkomb

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете използването на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с Kinzalkomb:

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои типове депресия
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи лекарства), слабителни (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик), салицилова киселина и нейните производни
- лекарства, които могат да повишат нивото на калий в кръвта, като калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи солеви заместители, АСЕ инхибитори, циклоспорин (лекарство за потискане на имунитета) и други лекарствени продукти, като хепарин натрий (антикоагулант)
- лекарства, които се влияят от промени в нивата на калий в кръвта, като лекарства за сърцето (например, дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например, хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол), лекарства, използвани при психични разстройства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин) и други лекарства, като някои антибиотици (например, спарфлоксацин, пентамидин) или някои лекарства за лечение на алергични реакции (например, терфенадин)
- лекарства за лечение на диабет (инсулини или перорални лекарства, като метформин).
- холестирамин и колестипол, лекарства за понижаване на нивата на липидите в кръвта

- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като норадреналин
- лекарства за отпускане на мускулите, като тубокурарин
- калциеви добавки и/или добавки с витамин D
- антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за лечение на различни нарушения, като стомашно-чревни крампи, спазми на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болестта на Паркинсон и за подпомагане на анестезията), като атропин и бипериден
- амантидин (лекарство, което се използва за лечение на болестта на Паркинсон, както и за лечение или профилактика на някои заболявания, причинявани от вируси).
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, кортикостероиди, обезболяващи лекарства (като нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]), лекарства за лечение на рак, подагра или артрит.
- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Kinzalkomb” и “Предупреждения и предпазни мерки”).
- дигоксин

Kinzalkomb може да увеличи ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или на лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (напр. баклофен, амифостин). Освен това, ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се усилва при употребата на алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти. Вие може да усетите това като замаяване при изправяне. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате Kinzalkomb.

Ефектът на Kinzalkomb може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирин или ибупрофен).

Kinzalkomb с храна и алкохол

Можете да приемате Kinzalkomb със или без храна.

Избягвайте да консумирате алкохол докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да понижи кръвното Ви налягане и/или да повиши риска да почувствате замаяване или прималвяване.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено, Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Kinzalkomb преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство, вместо Kinzalkomb. Kinzalkomb не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Kinzalkomb не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Някои хора се чувстват замаяни или изморени когато приемат Kinzalkomb. Ако се почувствате замаяни или изморени, не шофирайте и не работете с машини.

Kinzalkomb съдържа млечна захар (лактоза) и сорбитол.

Ако имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете приема на Kinzalkomb.

3. Как да приемате Kinzalkomb

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

Опитайте се да приемате таблетка по едно и също време всеки ден. Може да приемате Kinzalkomb с или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате Kinzalkomb всеки ден, докато Вашия лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашият черен дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава 40 mg/12,5 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kinzalkomb

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да изпитате някои симптоми, като понижено кръвно налягане и ускорен сърдечен ритъм. Съобщават се също и забавен сърдечен ритъм, замаяност, повръщане, намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност. Хидрохлортиазид, като компонент може да доведе до значимо понижаване както на кръвното налягане, така и до понижаване нивата на калий в кръвта, които могат да бъдат причина за гадене, сънливост и мускулни спазми и/или нередовен сърдечен ритъм, свързан със съпътстващата употреба на лекарства като дигиталис, или определени антиаритмични лекарства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Kinzalkomb

Ако забравите да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. *Не* вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват вниманието на лекар.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако при Вас се появи някой от следните симптоми:

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта” е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло), бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем) образуване на мехури и белене на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) или с неизвестна честота (токсична епидермална некролиза), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с лекар. Ако не се лекуват, тези реакции може да

бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, но все пак не може да бъде изключена при Kinzalkomb.

Възможни нежелани реакции на Kinzalkomb

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):
замайване

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване на крайниците (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, газове, болка в гърба, мускулни спазми, мускулна болка, ерекtilна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гръдния кош, повишено ниво на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
възпаление на белия дроб (bronхит), активиране или влошаване на системен лупус еритематодес (заболяване, при което собствената имунната система атакува организма, което причинява болка в ставите, кожен обрив и треска), възпалено гърло, възпалени синуси, чувство за тъга (депресия), затруднено заспиване (безсъние), зрителни смущения, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене (повръщане), възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), зачервяване на кожата (еритема), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците, мускулни крампи, грипозно подобно заболяване, болка, ниско ниво на натрий, повишено ниво на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежелани реакции, докладвани за всеки отделен компонент, може да са потенциални нежелани реакции за Kinzalkomb, дори и да не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
възпаление на горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, намален брой на червените кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост, кашлица.

Редки нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 пациент на 1 000 души):
Намален брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), тежки алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция, лекарствен обрив), понижени нива на кръвна захар (при пациенти, болни от диабет), разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), артроза, болки в сухожилията, понижен хемоглобин (кръвен протеин), сънливост.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 пациент на 10 000 души):
прогресивно срастване на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**.

*Събитието може да е открито случайно или да е свързано с механизъм, който не е познат за момента.

****Случаи на прогресивно срастване на белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Обаче, не е известно дали причината е телмисартан.**

Хидрохлоротиазид

Следните нежелани реакции се съобщават при пациенти приемащи само хидрохлоротиазид:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Повръщане (гадене), ниски нива на магнезий в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

Намаление на броя на тромбоцитите, което води до повишен риск от кървене или натъртвания (малки лилаво-червени петна по кожата или други тъкани, вследствие на кървене), високи нива на калций в кръвта, главоболие.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

Повишено рН (нарушен алкално-киселинен баланс), поради ниски нива на хлор в кръвта.

Нежеланите реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка за честотата):

възпаление на слюнчените жлези, рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намален брой (или дори липса на) кръвни клетки, включително намален брой червени и бели кръвни клетки, сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), намаляване или загуба на апетит; безпокойство, замаяване, замъглено виждане или виждане в жълто, намалено зрение и болка в окото (възможни признаци на остро късогледство или остра закритоъгълна глаукома), възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит), възпаление на панкреаса, разстроено стомах, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), синдром, подобен на лупус (състояние, наподобяващо заболяване наречено системен лупус еритематодес, при което собствената имунната система атакува организма); нарушения на кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина, обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или в устата, лющене на кожата, треска (вероятни признаци на еритема мултиформе), слабост, бъбречно възпаление или увредена бъбречна функция, наличие на глюкоза в урината (глюкозурия), треска, нарушен електролитен баланс, повишени нива на холестерол в кръвта, понижен кръвен обем, повишени нива на глюкоза в кръвта, затруднения в контролирането на нивата на глюкоза в кръвта/урината при пациенти с диагноза захарен диабет или липиди в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kinzalkomb

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Трябва да съхранявате Вашето лекарство в оригиналната опаковка, за да се предпазват таблетките от светлина. Извадете таблетката Kinzalkomb от блистера непосредствено преди да я приемете.

Понякога външния слой на блистера се отделя от вътрешния слой. В такъв случай не е необходимо да предприемате никакви действия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kinzalkomb

- Активните вещества са телмисартан и хидрохлоротиазид. Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, меглумин, микрокристална целулоза, повидон, жълт железен оксид (E172), натриев хидроксид, натриев нишестен гликолат (тип А), сорбитол (E420).

Как изглежда Kinzalkomb и какво съдържа опаковката

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg са жълто-бели овални двуслойни таблетки с гравирани върху тях код Н9.

Kinzalkomb се предлага в блистери, съдържащи 14, 28, 56 или 98 таблетки или перфориран едnodозов блистер с 28 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0) 118 206 30 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.