

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Én tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

Én tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Én 40 mg/12,5 mg tablet indeholder 112 mg lactosemonohydrat og 169 mg sorbitol (E420).

Én 80 mg/12,5 mg tablet indeholder 112 mg lactosemonohydrat og 338 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Ovale 5,2 mm aflange tabletter i to lag, et rødt og et hvidt, hvori koden "H4" er præget.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

Ovale 6,2 mm aflange tabletter i to lag, et rødt og et hvidt, hvori firmaets logo og koden "H8" er præget.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Fastdosiskombinationen Kinzalkomb (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorthiazid og 80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorthiazid) er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Kinzalkomb gives, hvis blodtrykket ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes. Kinzalkomb indtages én gang daglig med væske, med eller uden mad.

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg én gang dagligt er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Kinzalmono 40 mg

- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg én gang dagligt er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Kinzalmono 80 mg.

Nedsat nyrefunktion

Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør dosis ikke overskride Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg én gang daglig. Kinzalkomb må ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Kinzalkombs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kinzalkomb tabletter administreres oralt én gang daglig med væske, med eller uden mad.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Kinzalkomb skal forblive i den forseglede blister pga. hygroskopiske egenskaber. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før indtagelse (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Overfølsomhed over for andre derivater af sulfonamid (hydrochlorthiazin er et sulfonamidderivat)
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6)
- Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion
- Svært nedsat leverfunktion
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hyperkalcæmi.

Samtidig brug af Kinzalkomb og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet, skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Kinzalkomb bør ikke gives til patienter med kolestase, biliære obstruktive sygdomme eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles med galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

Desuden skal Kinzalkomb anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, idet små forskydninger i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk coma. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Kinzalkomb til patienter med nedsat leverfunktion.

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Kinzalkomb må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min). (se pkt. 4.3). Der er ingen erfaring med anvendelse af Kinzalkomb til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Erfaringer med Kinzalkomb er begrænsede hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og derfor anbefales periodisk kontrol af serumværdierne for kalium, kreatinin og urinsyre. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazid medføre azotæmi.

Intravaskulær hypovolæmi

Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres, før behandling med Kinzalkomb initieres.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med svær højresidig hjerteinsufficiens eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Kinzalkomb.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatorer bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen, mens hypoglykæmi kan forekomme hos diabetikere, der får insulin- eller antidiabetisk behandling. Derfor bør monitorering af glucose hos disse patienter overvejes, og en dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være nødvendig. En latent diabetes mellitus kan eventuelt blive manifesteret ved thiazidbehandling.

Stigninger i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiazid-diuretikabehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den mængde thiazid (12,5 mg), som findes i Kinzalkomb. Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthrit urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen

Som hos andre patienter i behandling med diuretika skal der regelmæssigt foretages bestemmelse af serumelektrolytter.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (bl.a. hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser er mundtørhed, tørst, asteni, sløvhed, døsighed, uro, muskelsmerter eller kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale problemer i form af kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

- Hypokaliæmi

Hypokaliæmi kan forekomme ved anvendelse af thiazid-diuretika, men samtidig behandling med telmisartan kan reducere den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Der er større risiko for at få hypokaliæmi for patienter med levercirrose, med kraftig diurese eller med for lille indtag af elektrolytter samt for patienter, der får kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkaliæmi

Omvendt kan hyperkaliæmi optræde på grund af telmisartans antagonistiske effekt på angiotensin II (AT₁)-receptorerne. Skønt der ikke er set nogen klinisk signifikant hyperkaliæmi i forbindelse med Kinzalkomb, så omfatter risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi blandt andet nyreinsufficiens og/eller hjertesvigt samt diabetes mellitus. Kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplementer eller kaliumholdige saltsubstitutter skal indgives med forsigtighed sammen med Kinzalkomb (se pkt. 4.5).

- Hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose

Der er intet, der tyder på, at Kinzalkomb kan reducere eller forhindre diuretika forårsaget hyponatriæmi. Kloridmangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

- Hyperkalciæmi

Thiaziderne kan reducere udskillelsen af kalcium i urinen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumkalcium, uden andre forstyrrelser i kalciumstofskiftet. Tydelig hyperkalciæmi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiaziderne skal seponeres, inden der foretages undersøgelser af biskjoldbruskkirtlernes funktion.

- Hypomagnesiæmi

Det har vist sig, at thiazider øger magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5).

Sorbitol og lactosemonohydrat

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat og sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Etniske forskelle

Som ved alle andre angiotensin II-receptorantagonister synes telmisartan at virke mindre blodtrykssænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reniniveau i den hypertensive negroide population.

Andet

Som ved andre antihypertensiva kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi (slagtilfælde).

Generelt

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan både forekomme hos patienter, som har, og hos patienter, som ikke har allergi eller bronkial astma i anamnesen. Dog er de mere sandsynlige hos førstnævnte patientgruppe.

Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved anvendelsen af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid.

Der er set tilfælde af lysoverfølsomhed med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis en lysoverfølsomhedsreaktion forekommer. Hvis fornyet indgift af diuretika er nødvendig anbefales det, at beskytte eksponerede områder mod solen og mod kunstig UVA.

Akut nærsynethed og snærvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der kan resultere i akut forbigående nærsynethed og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis indenfor få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af hydrochlorthiazid. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snærvinklet glaukom kan være kendt sulfonamid- eller penicillinallergi.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med angiotensin II-receptorantagonister (som Kinzalkomb). Samtidig administration af lithium og Kinzalkomb kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithium.

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyre og derivater)

Hvis disse stoffer gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge hydrochlorthiazids påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som kan øge kaliumniveauet eller udløse hyperkaliæmi (fx ACE-hæmmere, kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, saltsubstituter, der indeholder kalium, ciclosporin eller andre lægemidler, fx heparin-natrium).

Hvis disse medikamenter gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Erfaringer med andre lægemidler, som hæmmer renin-angiotensinsystemet viser, at samtidig brug af ovennævnte produkter kan føre til stigning i serumkalium. En sådan samtidig brug må derfor frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når Kinzalkomb anvendes sammen med lægemidler, hvis effekt påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika), bør serumkalium og ekg monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående ”torsades de pointes” inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika), hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- klasse 1a-antiarytmika, (fx quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- klasse 3-antiarytmika, (fx amiodaron, sotalol, doftilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (fx thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (fx bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisglykosider

Thiazidbetinget hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalis-inducerede arytmier (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- C_{max} (49 %) og $-C_{min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale præparater og insuliner)

Dosisjustering af antidiabetika kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin skal bruges med forsigtighed: Risikoen for laktacidose forårsaget af et muligt funktionelt nyresvigt i forbindelse med hydrochlorthiazid.

Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af hydrochlorthiazid svækkes ved tilstedeværelsen af anioniske resiner.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

NSAID (f.eks. acetylsalicylsyre (ASA) i doser beregnet til anti-inflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan hos nogle patienter nedsætte den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Samtidig behandling med angiotensin II-receptorantagonister og stoffer der hæmmer cyklo-oxygenasen, kan medføre en yderligere svækkelse hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (dehydrering, alder). Der kan opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling foregå under nøje overvågning, især af ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen.

I et forsøg medførte samtidig administration af telmisartan en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Pressor-aminer (fx noradrenalin)

Virkingen af pressor-aminer kan være forringet.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)

Virkingen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forstærkes af hydrochlorthiazid.

Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyreigt (fx probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske midler kan være nødvendig, idet hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. Øgning af probenecid- eller sulfinpyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (fx D-vitamin), skal serumcalcium monitoreres og calciumdoseringen justeres herefter.

Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (fx atropin, biperiden)

Antikolinergika kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazid-typen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden.

Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

Cytotoksiske lægemidler (fx cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan formindske cytotoksiske lægemidlers udskillelse gennem nyrene og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Følgende præparater har farmakologiske egenskaber, der kan forventes at forstærke den hypotensive effekt af alle antihypertensiva, herunder telmisartans: Baclofen, amifostin.

Endvidere kan ortostatisk hypotension forværres af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I første trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4.). I andet og tredje trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med ACE-hæmmere i første trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i andet og tredje trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi). (Se pkt. 5.3). Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt fra andet trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, specielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale bivirkninger såsom ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller præeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

Det frarådes at anvende Kinzalkomb ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Kinzalkomb ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, der medfører voldsomme diureser, kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende Kinzalkomb i ammeperioden. Hvis Kinzalkomb anvendes under amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet

I prækliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kinzalkomb kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan lejlighedsvis forekomme svimmelhed eller døsighed ved behandling med Kinzalkomb.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligst rapporterede bivirkning er svimmelhed. Alvorligt angioødem kan forekomme i sjældne tilfælde ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

I randomiserede, kontrollerede forsøg med alt i alt 1471 patienter, var den totale rapporterede forekomst af bivirkninger ved brug af Kinzalkomb (835 patienter) sammenlignelig med forekomsten for telmisartan alene (636 patienter). Hyppigheden af bivirkninger var ikke dosisrelateret og der var ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

Tabuleret liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) for telmisartan plus hydrochlorthiazid end for placebo i de kliniske forsøg. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske forsøg, kan forekomme ved behandling med Kinzalkomb.

Bivirkningerne er opdelt efter organklasse og opført efter hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden:

Bronkit, faryngit, sinuit

Immunsystemet Sjælden:	Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus ¹
Metabolisme og ernæring Ikke almindelig: Sjælden:	Hypokaliæmi Hyperurikæmi, hyponatræmi
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig: Sjælden:	Angst Depression
Nervesystemet Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	Svimmelhed Synkope, paræstesi Søvnløshed, søvnforstyrrelser
Øjne Sjælden:	Synsforstyrrelser, sløret syn
Øre og labyrint Ikke almindelig:	Vertigo
Hjerte Ikke almindelig:	Takykardi, arytmi
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig:	Hypotension, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig: Sjælden:	Dyspnø Åndedrætsbesvær (inklusive pneumonit og lungeødem)
Mave-tarmkanalen Ikke almindelig: Sjælden:	Diarré, mundtørhed, flatulens Abdominalsmerter, obstipation, dyspepsi, opkastning, gastrit
Lever og galdeveje Sjælden:	Unormal leverfunktion/leversygdom ²
Hud og subkutane væv Sjælden:	Angioødem (også med letalt udfald), erytem, pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig: Sjælden:	Rygsmarter, muskelspasmer, myalgi Artralgi, muskelkramper, smerter i ekstremiteter
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig:	Erekttil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig: Sjælden:	Brystsmerter Influenzalignende symptomer, smerter

Undersøgelser

Ikke almindelig:	Forhøjet urinsyre i blodet
Sjælden:	Forhøjet serumkreatinin, forhøjet kreatininkinase i blodet, forhøjede leverenzzymer

1: Baseret på erfaringer efter markedsføringen

2: For yderligere beskrivelse, se underpunktet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Yderligere oplysninger om de enkelte komponenter

Tidligere rapporterede bivirkninger for de enkelte indholdsstoffer kan også være potentielle bivirkninger i forbindelse med Kinzalkomb, selvom de ikke er observeret i kliniske forsøg med dette produkt.

Telmisartan:

Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen.

I placebo-kontrollerede forsøg var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Følgende bivirkninger er samlet fra alle kliniske forsøg med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af telmisartan alene:

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig:	Infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion herunder cystitis
Sjælden:	Sepsis inklusive sepsis med letalt udfald ³

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi
Sjælden	Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet

Sjælden:	Overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner
----------	---

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetespatienter)

Hjerte

Ikke almindelig:	Bradykardi
------------------	------------

Nervesystemet

Sjælden:	Søvnighed
----------	-----------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Hoste
Meget sjælden:	Interstitiel lungesygdom ³

Mave-tarmkanalen

Sjælden:	Gastrointestinalt ubehag
----------	--------------------------

Hud og subkutane væv

Sjælden:	Eksem, medikamentelt udslæt, toksisk hududslæt
----------	--

Knogler, led, muskler og bindevæv Sjælden:	Artrose, senesmerter
Nyrer og urinveje Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig:	Asteni
Undersøgelser Sjælden:	Nedsat hæmoglobin

3: For yderligere beskrivelse, se underpunktet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid kan forårsage eller forværre hypovolæmi, som kan føre til elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af hydrochlorthiazid alene:

Infektioner og parasitære sygdomme Ikke kendt:	Sialoadenit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Ikke kendt:	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)
Blod og lymfesystem Sjælden: Ikke kendt:	Trombocytopeni (nogle gange med purpura) Aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, knoglemarvssvigt, leukopeni, neutropeni, agranulocytose
Immunsystemet Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed
Det endokrine system Ikke kendt:	Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol
Metabolisme og ernæring Almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Hypomagnesiæmi Hypercalcæmi Hypochloræmisk alkalose Anoreksi, nedsat appetit, forstyrrelser i elektrolytbalancen, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hypovolæmi
Psykiske forstyrrelser Ikke kendt:	Rastløshed
Nervesystemet Sjælden: Ikke kendt:	Hovedpine Svimmelhed
Øjne Ikke kendt:	Xantopsi, akut myopi, akut snærvinklet glaukom

Vaskulære sygdomme Ikke kendt:	Nekrotiserende vaskulit
Mave-tarmkanalen Almindelig: Ikke kendt:	Kvalme Pankreatit, gastrointestinalt ubehag
Lever og galdeveje Ikke kendt:	Hepatocellulær gulsot, kolestatisk gulsot
Hud og subkutant væv Ikke kendt:	Lupus-lignende syndrom, lysfølsomhedsreaktion, kutan vaskulit, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke kendt:	Svaghed
Nyre og urinveje Ikke kendt:	Interstitiel nefrit, nedsat nyrefunktion, glukosuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke kendt:	Pyreksi
Undersøgelser Ikke kendt:	Forhøjede triglycerider

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormal leverfunktion/leversygdom

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom fra post marketing erfaring for telmisartan, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter er mere udsatte for at få sådanne bivirkninger.

Sepsis

I PRoFESS-studiet blev set en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se også pkt. 5.1).

Interstitiel lungesygdom

Efter markedsføring er der set tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med telmisartan uden at der dog er fastslået nogen årsagssammenhæng.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset information for telmisartan i forbindelse med overdosis hos mennesker. Det er ikke fastlagt, i hvilket omfang hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af essentiel hypertension

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive effekt gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive effekt holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som påvist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var over 80% efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske forsøg).

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske forsøg, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension. Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske forsøg, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

Kardiovaskulær forebyggelse

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenlignede virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære hændelser hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med organpåvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri).

De tre randomiseringsgrupper var følgende: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferioritet) = 0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPE-studiet (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - blev telmisartan fundet ligeværdigt med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08; p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril vs. placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecificerede sekundære sammensatte endepunkt

(kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan.

Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere incidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I forsøget "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet stroke, blev der observeret en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; incidensen af letale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14-3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. Find mere information i afsnittet "Kardiovaskulær forebyggelse".

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Epidemiologiske forsøg har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten af en fastdosiskombination af telmisartan/hydrochlorthiazid på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er indtil videre ukendt.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg

kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarzinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarzinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarzinom og pladecellekarzinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarzinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Kinzalkomb i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig indgift af hydrochlorthiazid og telmisartan har hos raske personer ingen indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik

Absorption

Telmisartan: Ved oral administration opnås peak-koncentrationerne af telmisartan i løbet af 0,5-1,5 time efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed for telmisartan for 40 mg og 160 mg var hhv. 42% og 58%. Når telmisartan indtages sammen med føde, sker der en reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) på ca. 6% med 40 mg tabletten og på ca. 19% ved en dosis på 160 mg. 3 timer efter indgiften er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller med føde. Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen indgift.

Hydrochlorthiazid: Ved oral administration af Kinzalkomb nås peak-koncentrationerne af hydrochlorthiazid i løbet af 1,0-3,0 time efter indgift. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af hydrochlorthiazid var den absolutte biotilgængelighed ca. 60%.

Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-I-syre glycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for telmisartan er ca. 500 l, hvilket tyder på ekstra vævsbinding.

68% af hydrochlorthiazidet er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis ¹⁴C-mærket telmisartan repræsenterer glucuronid ca. 11% af den målte radioaktivitet i plasma. CYP-isoenzymet er ikke involveret i metaboliseringen af telmisartan.

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke.

Elimination

Telmisartan: Efter enten intravenøs eller oral administration af ¹⁴C-mærket telmisartan blev størstedelen af den indgivne dosis (> 97%) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er >1.500 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid var >20 timer.

Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt uforandret i urinen. Ca. 60% af den orale dosis udskilles i løbet af 48 timer. Den renale clearance er ca. 250-300 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid for hydrochlorthiazid er 10-15 timer.

Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen (C_{\max} og AUC). Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Ældre

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos personer over eller under 65 år.

Køn

Telmisartans plasmakoncentration er generelt 2-3 gange højere hos kvinder end hos mænd. I kliniske forsøg fandtes der imidlertid ikke signifikant større blodtryksrespons eller forekomst af ortostatisk hypotension hos kvinder. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering. Der er en tendens mod højere plasmakoncentrationer af hydrochlorthiazid hos kvinder end hos mænd. Dette anses ikke for at have klinisk relevans.

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse bidrager ikke til clearance af telmisartan. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette baseres på beskeden erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 30-60 ml/min, gennemsnit ca. 50 ml/min). Telmisartan fjernes ikke fra blodet med hæmodialyse. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af hydrochlorthiazid. I et typisk forsøg med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for hydrochlorthiazid øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske forsøg med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske sikkerhedsforsøg med samtidig indgift af telmisartan og hydrochlorthiazid i normotensive rotter og hunde i doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det klinisk-terapeutiske område, fandt man ikke andre resultater end dem, der allerede var set ved indgift af de to stoffer hver for sig. De observerede toksikologiske fund synes ikke at have nogen relevans for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Toksikologiske fund, som også er kendt fra prækliniske forsøg med "angiotensin converting enzyme"-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister, var: Fald i røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet urea N i serum (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved oral salttilførsel og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrene. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

Der var ingen klare tegn på teratogenicitet, men ved toksiske doser sås en påvirkning af den postnatale udvikling af afkommet såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Telmisartan viste intet tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg, og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus. Forsøg med hydrochlorthiazid har vist tvetydige tegn på en genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller. Den omfattende humane erfaring med hydrochlorthiazid har imidlertid ikke vist nogen forbindelse mellem anvendelsen af stoffet og en stigning i forekomsten af neoplasmer.

Med hensyn til en potentiel føtotoksisk effekt af telmisartan/hydrochlorthiazid-kombinationen henvises til pkt. 4.6.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Rød jernoxid (E172)
Natriumhydroxid
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). En blister indeholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelse:

- Blister med 14, 28, 56, eller 98 tabletter eller
- Perforeret enkelt-dosis blister med 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kinzalkomb skal opbevares i den forseglede blister på grund af tabletternes hygroskopiske egenskaber. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før administration.
Det er lejlighedsvis set, at det ydre lag af blisterpakningen løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Dette har ingen betydning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2002

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Én tablet indeholder 99 mg lactosemonohydrat og 338 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Ovale 6,2 mm aflange tabletter i to lag, et gult og et hvidt, hvori koden "H9" præget på.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

I fastdosiskombinationen er Kinzalkomb (80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorthiazid) indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorothiazid) eller til patienter, som tidligere er stabiliseret på telmisartan og hydrochlorothiazid givet hver for sig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Kinzalkomb gives, hvis blodtrykket ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes. Kinzalkomb indtages én gang daglig med væske, med eller uden mad.

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg én gang daglig kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg eller til patienter, som tidligere er stabiliseret på telmisartan og hydrochlorothiazid givet hver for sig.

Kinzalkomb findes i styrkerne 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

Nedsat nyrefunktion

Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør dosis ikke overskride Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg én gang daglig. Kinzalkomb må ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Kinzalkombs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kinzalkomb tabletter administreres oralt én gang daglig med væske, med eller uden mad.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
Kinzalkomb skal forblive i den forseglede blister pga. hygroskopiske egenskaber. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før indtagelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Overfølsomhed over for andre derivater af sulfonamid (hydrochlorthiazin er et sulfonamidderivat)
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6)
- Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion
- Svært nedsat leverfunktion
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hyperkalcæmi.

Samtidig brug af Kinzalkomb og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet, skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Kinzalkomb bør ikke gives til patienter med kolestase, biliære obstruktive sygdomme eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles med galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

Desuden skal Kinzalkomb anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, idet små forskydninger i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk coma. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Kinzalkomb til patienter med nedsat leverfunktion.

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Kinzalkomb må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min). (se pkt. 4.3). Der er ingen erfaring med anvendelse af Kinzalkomb til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Erfaringer med Kinzalkomb er begrænsede hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og derfor anbefales periodisk kontrol af serumværdierne for kalium, kreatinin og urinsyre. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazid medføre azotæmi.

Intravaskulær hypovolæmi

Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres, før behandling med Kinzalkomb initieres.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med svær højresidig hjerteinsufficiens eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Kinzalkomb.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatorer bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen, mens hypoglykæmi kan forekomme hos diabetespatienter, der får insulin- eller antidiabetisk behandling. Derfor bør monitorering af glucose hos disse patienter overvejes, og en dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være nødvendig. En latent diabetes mellitus kan eventuelt blive manifest ved thiazidbehandling.

Stigninger i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiaziddiuretikabehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den mængde thiazid (12,5 mg), som findes i Kinzalkomb. Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthritis urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen

Som hos andre patienter i behandling med diuretika skal der regelmæssigt foretages bestemmelse af serumelektrolytter.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (bl.a. hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser er mundtørhed, tørst, asteni, sløvhed, døsighed, uro, muskelsmerter eller kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale problemer i form af kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

- Hypokaliæmi

Hypokaliæmi kan forekomme ved anvendelse af thiaziddiuretika, men samtidig behandling med telmisartan kan reducere den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Der er større risiko for at få hypokaliæmi for patienter med levercirrose, med kraftig diurese eller med for lille indtag af elektrolytter samt for patienter, der får kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkaliæmi

Omvendt kan hyperkaliæmi optræde på grund af telmisartans antagonistiske effekt på angiotensin II (AT₁)-receptorerne. Skønt der ikke er set nogen klinisk signifikant hyperkaliæmi i forbindelse med Kinzalkomb, så omfatter risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi blandt andet nyreinsufficiens og/eller hjertesvigt samt diabetes mellitus. Kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplementer eller kaliumholdige saltsubstitutter skal indgives med forsigtighed sammen med Kinzalkomb (se pkt. 4.5).

- Hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose

Der er intet, der tyder på, at Kinzalkomb kan reducere eller forhindre diuretika forårsaget hyponatriæmi. Kloridmangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

- Hyperkalciæmi

Thiaziderne kan reducere udskillelsen af kalcium i urinen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumkalcium, uden at andre forstyrrelser i kalciumstofskiftet. Tydelig hyperkalciæmi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiaziderne skal seponeres, inden der foretages undersøgelser af biskjoldbruskkirtlernes funktion.

- Hypomagnesiæmi

Det har vist sig, at thiazider øger magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5).

Sorbitol og lactosemonohydrat

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat og sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Etniske forskelle

Som ved alle andre angiotensin II-receptorantagonister synes telmisartan at virke mindre blodtrykssænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reninniveau i den hypertensive negroide population.

Andet

Som ved andre antihypertensiva kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi (slagtilfælde).

Generelt

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan både forekomme hos patienter, som har, og hos patienter, som ikke har allergi eller bronkial astma i anamnesen. Dog er de mere sandsynlige hos førstnævnte patientgruppe.

Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved anvendelsen af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid.

Der er set tilfælde af lysoverfølsomhed med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis en lysoverfølsomhedsreaktion forekommer. Hvis fornyet indgift af diuretika er nødvendig anbefales det, at beskytte eksponerede områder mod solen og mod kunstig UVA.

Akut nærsynethed og snærvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der kan resultere i akut forbigående nærsynethed og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis indenfor få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af hydrochlorthiazid. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snærvinklet glaukom kan være kendt sulfonamid- eller penicillinallergi.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med angiotensin II-receptorantagonister (som Kinzalkomb). Samtidig administration af lithium og

Kinzalkomb kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithium.

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin, salicylsyre og derivater)

Hvis disse stoffer gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge hydrochlorthiazids påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som kan øge kaliumniveauet eller udløse hyperkaliæmi (fx ACE-hæmmere, kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, saltsubstituter, der indeholder kalium, ciclosporin eller andre lægemidler, fx heparin-natrium).

Hvis disse medikamenter gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Erfaringer med andre lægemidler, som hæmmer renin-angiotensinsystemet viser, at samtidig brug af ovennævnte produkter kan føre til stigning i serumkalium. En sådan samtidig brug må derfor frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når Kinzalkomb anvendes sammen med lægemidler, hvis effekt påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika), bør serumkalium og ekg monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående ”torsades de pointes” inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika), hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- klasse 1a-antiarytmika, (fx quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- klasse 3-antiarytmika, (fx amiodaron, sotalol, doftilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (fx thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (fx bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisglykosider

Thiazidbetinget hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalis-inducerede arytmier (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- C_{max} (49 %) og $-C_{min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale præparater og insulin)

Dosisjustering af antidiabetika kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin skal bruges med forsigtighed: Risikoen for laktacidose forårsaget af et muligt funktionelt nyresvigt i forbindelse med hydrochlorthiazid.

Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af hydrochlorthiazid svækkes ved tilstedeværelsen af anioniske resiner.

Non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

NSAID (f.eks. acetylsalicylsyre (ASA) i doser beregnet til anti-inflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan hos nogle patienter nedsætte den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Samtidig behandling med angiotensin II-receptorantagonister og stoffer der hæmmer cyklo-oxygenasen, kan medføre en yderligere svækkelse hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (dehydrering, alder). Der kan opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling foregå under nøje overvågning, især af ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen.

I et forsøg medførte samtidig administration af telmisartan en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Pressor-aminer (fx noradrenalin)

Virningen af pressor-aminer kan være forringet.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)

Virningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forstærkes af hydrochlorthiazid.

Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyreigt (fx probenecid, sulfipyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske midler kan være nødvendig, idet hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. Øgning af probenecid- eller sulfipyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (fx D-vitamin), skal serumcalcium monitoreres og calciumdoseringen justeres herefter.

Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (fx atropin, biperiden)

Antikolinergika kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazid-typen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden.

Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

Cytotoksiske lægemidler (fx cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan formindske cytotoksiske lægemidlers udskillelse gennem nyrerne og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Følgende præparater har farmakologiske egenskaber, der kan forventes at forstærke den hypotensive effekt af alle antihypertensiva, herunder telmisartans: Baclofen, amifostin.

Endvidere kan ortostatisk hypotension forværres af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

I første trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4.). I andet og tredje trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af telmisartan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med ACE-hæmmere i første trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i andet og tredje trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi). (Se pkt. 5.3). Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt fra andet trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, specielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale bivirkninger såsom ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller præeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

Det frarådes at anvende Kinzalkomb ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Kinzalkomb ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, der medfører voldsomme diureser, kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende Kinzalkomb i ammeperioden. Hvis Kinzalkomb anvendes under amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

Fertilitet:

I prækliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kinzalkomb kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan lejlighedsvis forekomme svimmelhed eller døsigthed ved behandling med Kinzalkomb.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligst rapporterede bivirkning er svimmelhed. Alvorligt angioødem kan forekomme i sjældne tilfælde ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Den totale incidens og mønster af bivirkninger rapporteret ved brug af Kinzalkomb 80 mg/25 mg var sammenlignelig med Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Bivirkninger var ikke dosisrelaterede og viste ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

Tabuleret liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) for telmisartan plus hydrochlorthiazid end for placebo i de kliniske forsøg. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske forsøg, kan forekomme ved behandling med Kinzalkomb.

Bivirkningerne er opdelt efter organklasse og opført efter hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: Bronkit, faryngit, sinuit

Immunsystemet

Sjælden: Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus¹

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Sjælden:	Hypokaliæmi Hyperurikæmi, hyponatræmi
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig: Sjælden:	Angst Depression
Nervesystemet Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	Svimmelhed Synkope, paræstesi Søvnløshed, søvnforstyrrelser
Øjne Sjælden:	Synsforstyrrelser, sløret syn
Øre og labyrint Ikke almindelig:	Vertigo
Hjerte Ikke almindelig:	Takykardi, arytmi
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig:	Hypotension, ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig: Sjælden:	Dyspnø Åndedrætsbesvær (inklusive pneumonit og lungeødem)
Mave-tarmkanalen Ikke almindelig: Sjælden:	Diarré, mundtørhed, flatulens Abdominalsmerter, obstipation, dyspepsi, opkastning, gastrit
Lever og galdeveje Sjælden:	Unormal leverfunktion/leversygdom ²
Hud og subkutane væv Sjælden:	Angioødem (også med letalt udfald), erytem, pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig: Sjælden:	Rygsmarter, muskelspasmer, myalgi Artralgi, muskelkramper, smerter i ekstremiteter
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig:	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig: Sjælden:	Brystsmerter Influenzalignende symptomer, smerter
Undersøgelser Ikke almindelig: Sjælden:	Forhøjet urinsyre i blodet Forhøjet serumkreatinin, forhøjet kreatininkinase i blodet, forhøjede

leverenzzymer

1: Baseret på erfaringer efter markedsføringen

2: For yderligere beskrivelse, se underpunktet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Yderligere oplysninger om de enkelte komponenter

Tidligere rapporterede bivirkninger for de enkelte indholdsstoffer kan også være potentielle bivirkninger i forbindelse med Kinzalkomb, selvom de ikke er observeret i kliniske forsøg med dette produkt.

Telmisartan:

Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen.

I placebo-kontrollerede forsøg var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Følgende bivirkninger er samlet fra alle kliniske forsøg med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af telmisartan alene:

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig:	Infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion herunder cystitis
Sjælden:	Sepsis inklusive sepsis med letalt udfald ³

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi
Sjælden	Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet

Sjælden:	Overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner
----------	---

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetes patienter)

Hjerte

Ikke almindelig:	Bradykardi
------------------	------------

Nervesystemet

Sjælden:	Søvnighed
----------	-----------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Hoste
Meget sjælden:	Interstitiel lungesygdom ³

Mave-tarmkanalen

Sjælden:	Gastrointestinalt ubehag
----------	--------------------------

Hud og subkutane væv

Sjælden:	Eksem, medikamentelt udslæt, toksisk hududslæt
----------	--

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden:	Artrose, senesmerter
----------	----------------------

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt)
------------------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Asteni

Undersøgelser

Sjælden: Nedsat hæmoglobin

3: For yderligere beskrivelse, se underpunktet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid kan forårsage eller forværre hypovolæmi, som kan føre til elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af hydrochlorthiazid alene:

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke kendt: Sialoadenit

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Ikke kendt: Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

Blod og lymfesystem

Sjælden: Trombocytopeni (nogle gange med purpura)

Ikke kendt: Aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, knoglemarvssvigt, leukopeni, neutropeni, agranulocytose

Immunsystemet

Ikke kendt: Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed

Det endokrine system

Ikke kendt: Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypomagnesiæmi

Sjælden: Hypercalcæmi

Meget sjælden: Hypochloræmisk alkalose

Ikke kendt: Anoreksi, nedsat appetit, forstyrrelser i elektrolytbalancen, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hypovolæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke kendt: Rastløshed

Nervesystemet

Sjælden: Hovedpine

Ikke kendt: Svimmelhed

Øjne

Ikke kendt: Xantopsi, akut myopi, akut snærvinklet glaukom

Vaskulære sygdomme

Ikke kendt: Nekrotiserende vaskulit

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Kvalme

Ikke kendt:

Pankreatit, gastrointestinalt ubehag

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormal leverfunktion/leversygdom

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom fra post marketing erfaring for telmisartan, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter er mere udsatte for at få sådanne bivirkninger.

Sepsis

I PRoFESS-studiet blev set en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se også pkt. 5.1).

Interstitiel lungesygdom

Efter markedsføring er der set tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med telmisartan uden at der dog er fastslået nogen årsagssammenhæng.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset information for telmisartan i forbindelse med overdosis hos mennesker. Det er ikke fastlagt, i hvilket omfang hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

Symptomer

De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering var hypotension og takykardi; også bradykardi, svimmelhed, opkastning, forhøjelse i serum-kreatinin og akut nyresvigt er set. Overdosering med hydrochlorthiazid medfører elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi pga. overdreven diurese. De hyppigst forekommende tegn og symptomer på overdosis er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan ved samtidig brug af digitalisglykosider eller visse antiarytmika resultere i muskelkrampe og/eller accentueret arythmi.

Behandling

Telmisartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Patienten bør monitoreres nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er forløbet siden indtagelse og af symptomernes sværhedsgrad. Provokeret opkastning og/eller maveudskylning er mulige behandlinger. Aktivt kul kan ofte med fordel anvendes ved behandlingen af overdosis. Serumelektrolytter og kreatinin skal bestemmes regelmæssigt. Ved hypotension skal patienten lægges i rygleje, og der skal hurtigt gives salt- og væskesubstitution.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister og diuretika: ATC-kode: C09DA07

Kinzalkomb er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan og thiazidet hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, og reducerer blodtrykket i højere grad end de enkelte lægemidler hver for sig. Kinzalkomb administreret én gang dagligt giver en effektiv og jævn reduktion i blodtrykket i hele det terapeutiske dosisinterval.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er en oralt administreret effektiv specifik angiotensin II-receptorsubtype 1(AT₁)-antagonist. Telmisartan displacerer angiotensin II med meget høj affinitet fra dets bindingssted på AT₁-receptorsubtypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotension II. Telmisartan udviser ingen partiel agonistaktivitet ved AT₁-receptoren. Telmisartan bindes selektivt til AT₁-receptoren. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteronniveauet sænkes med telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke human plasmarenin, og det blokerer ikke ionkanalerne. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase-II-enzymet), som også nedbryder bradykinin. Derfor forventes det ikke, at bradykininmedierede bivirkninger potenseres.

En dosis på 80 mg telmisartan givet til raske frivillige hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-provokeret blodtryksforhøjelse. Denne hæmmende effekt vedvarer i mere end 24 timer og kan måles i op til 48 timer.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag thiaziddiuretikas antihypertensive effekt kendes ikke fuldstændigt. Thiaziderne påvirker den renale tubulære mekanisme, der styrer elektrolyt-reabsorption, med en direkte øgning af udskillelsen af natrium og klorid i omtrent lige store mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten, sænker serumkalium og øger aldosteronsekretionen, med deraf følgende øget udskillelse af kalium og bikarbonat i urinen. Sandsynligvis pga. blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet synes telmisartan at modvirke det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika. Med hydrochlorthiazid starter diuresen i løbet af 2 timer, og den maksimale effekt ses efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af essentiel hypertension

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive effekt gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive effekt holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som påvist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var over 80% efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske forsøg).

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske forsøg, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

I et dobbeltblindt kontrolleret klinisk studie (n=687 patienter evalueret for effekt) hos non-responderter i forhold til 80 mg/12,5 mg kombinationen, blev der påvist en øget blodtryktssænkende effekt ved behandling med 80 mg/25 mg kombinationen sammenlignet med fortsat behandling med 80 mg/12,5 mg kombinationen på 2,7/1,6 mm Hg (SBP/DBP). Gennemsnitlig ændring i forhold til baseline for begge parametre. I et opfølgingsstudie med 80 mg/25 mg kombination sås en yderligere reduktion af blodtrykket (resulterende i en samlet reduktion på 11,5/9,9 mm Hg (SBP/DBP)).

I en samlet analyse af to ens 8 ugers dobbeltblinde placebo-kontrollerede kliniske forsøg, hvor der blev sammenlignet med valsartan/hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (n=2121 patienter evalueret for effekt) blev der påvist en signifikant større sænkning af blodtrykket på 2,2/1,2 mm Hg (SBP/DBP) (gennemsnitlig ændring i forhold til baseline for begge parametre) til fordel for telmisartan/hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg kombinationen.

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension. Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske forsøg, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

Kardiovaskulær forebyggelse

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenlignede virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære hændelser hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med organpåvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri).

De tre randomiseringsgrupper var følgende: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferioritet) = 0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPE-studiet (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - blev telmisartan fundet ligeværdigt med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08; p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril vs. placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecifiserede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letalt myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan.

Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved

kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere incidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I forsøget "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet stroke, blev der observeret en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; incidensen af letale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14-3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. Find mere information i afsnittet "Kardiovaskulær forebyggelse".

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

Epidemiologiske forsøg har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten af en fastdosiskombination af telmisartan/hydrochlorthiazid på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er indtil videre ukendt.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placencellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for placencellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og placencellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (placencellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Kinzalkomb i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig indgift af hydrochlorthiazid og telmisartan har hos raske personer ingen indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik

Absorption

Telmisartan: Ved oral administration opnås peak-koncentrationerne af telmisartan i løbet af 0,5-1,5 time efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed for telmisartan for 40 mg og 160 mg var hhv. 42% og 58%. Når telmisartan indtages sammen med føde, sker der en reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) på ca. 6% med 40 mg tabletten og på ca. 19% ved en dosis på 160 mg. 3 timer efter indgiften er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller med føde. Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen indgift.

Hydrochlorthiazid: Ved oral administration af Kinzalkomb nås peak-koncentrationerne af hydrochlorthiazid i løbet af 1,0-3,0 time efter indgift. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af hydrochlorthiazid var den absolutte biotilgængelighed ca. 60%.

Fordeling

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-I-syre glycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for telmisartan er ca. 500 l, hvilket tyder på ekstra vævsbinding.

68% af hydrochlorthiazidet er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis ¹⁴C-mærket telmisartan repræsenterer glucuronid ca. 11% af den målte radioaktivitet i plasma. CYP-isoenzymet er ikke involveret i metabolismen af telmisartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke.

Elimination

Telmisartan: Efter enten intravenøs eller oral administration af ¹⁴C-mærket telmisartan blev størstedelen af den indgivne dosis (> 97%) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er >1.500 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid var >20 timer.

Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt uforandret i urinen. Ca. 60% af den orale dosis udskilles i løbet af 48 timer. Den renale clearance er ca. 250-300 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid for hydrochlorthiazid er 10-15 timer.

Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen (C_{max} og AUC). Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Ældre

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos personer over eller under 65 år.

Køn

Telmisartans plasmakoncentration er generelt 2-3 gange højere hos kvinder end hos mænd. I kliniske forsøg fandtes der imidlertid ikke signifikant større blodtryksrespons eller forekomst af ortostatisk hypotension hos kvinder. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering. Der er en tendens mod højere plasmakoncentrationer af hydrochlorthiazid hos kvinder end hos mænd. Dette anses ikke for at have klinisk relevans.

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse bidrager ikke til clearance af telmisartan. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette baseres på beskeden erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 30-60 ml/min, gennemsnit ca. 50 ml/min). Telmisartan fjernes ikke fra blodet med hæmodialyse. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af hydrochlorthiazid. I et typisk forsøg med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for hydrochlorthiazid øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske forsøg med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske sikkerhedsforsøg med samtidig indgift af telmisartan og hydrochlorthiazid i normotensive rotter og hunde i doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det klinisk-terapeutiske område, fandt man ikke andre resultater end dem, der allerede var set ved indgift af de to stoffer hver for sig. De observerede toksikologiske fund synes ikke at have nogen relevans for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Toksikologiske fund, som også er kendt fra prækliniske forsøg med "angiotensin converting enzyme"-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister, var: Fald i røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet urea N i serum (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved oral salttilførsel og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrene. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

Der var ingen klare tegn på teratogenicitet, men ved toksiske doser sås en påvirkning af den postnatale udvikling af afkommet såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Telmisartan viste intet tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg, og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus. Forsøg med hydrochlorthiazid har vist tvetydige tegn på en genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller. Den omfattende humane erfaring med hydrochlorthiazid har imidlertid ikke vist nogen forbindelse mellem anvendelsen af stoffet og en stigning i forekomsten af neoplasmer.

Med hensyn til en potentiel føtotoksisk effekt af telmisartan/hydrochlorthiazid-kombinationen henvises til pkt. 4.6.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K25)
Gul jernoxid (E172)
Natriumhydroxid
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). En blister indeholder 7 eller 10 tabletter.

Pakningsstørrelse:

- Blister med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller
- Perforeret enkelt dosis blister med 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kinzalkomb skal opbevares i den forseglede blister på grund af tabletternes hygroskopiske egenskaber. Tabletterne skal tages ud af blisteren kort før administration.
Det er lejlighedsvis set, at det ydre lag af blisterpakningen løsner sig fra det indre lag mellem blisterlommerne. Dette har ingen betydning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/214/011-015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. april 2002

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

Der skal fremsendes en opdateret RMP hvert tredje år.

En opdateret RMP skal desuden fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre pakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
28 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterkort med 7 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Unit dose blister (28 x 1) og andre blisterkort bortset fra 7 styk blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre pakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
28 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/214/006	14 tabletter
EU/1/02/214/007	28 tabletter
EU/1/02/214/008	28 x 1 tabletter
EU/1/02/214/009	56 tabletter
EU/1/02/214/010	98 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterkort med 7 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Unit dose blister (28 x 1) og andre blisterkort bortset fra 7 styk blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre pakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).
Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
28 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/214/011	14 tabletter
EU/1/02/214/012	28 tabletter
EU/1/02/214/013	28 x 1 tabletter
EU/1/02/214/014	56 tabletter
EU/1/02/214/015	98 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterkort med 7 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Unit dose blister (28 x 1) og andre blisterkort bortset fra 7 styk blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

telmisartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kinzalkomb til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kinzalkomb
3. Sådan skal du tage Kinzalkomb
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kinzalkomb er en kombination af to aktive stoffer - telmisartan og hydrochlorthiazid - i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at sænke forhøjet blodtryk.

- Telmisartan er en såkaldt angiotensin II-receptorantagonist. Angiotensin II er et naturligt stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er en såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer. Skaderne kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt, at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

Kinzalkomb bruges til at sænke forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er sænket tilstrækkeligt med telmisartan.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kinzalkomb

Tag ikke Kinzalkomb

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kinzalkomb (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller et andet sulfonamidholdigt lægemiddel.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. (Du skal desuden helst undgå at bruge Kinzalkomb tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet)

- hvis du har alvorlige leverproblemer, som f.eks. galdeophobning i galdegangene eller problemer med udskillelse af galde fra leveren og galdeblæren
- hvis du har alvorlig nyresygdom
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apoteket om det, inden du tager Kinzalkomb.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Kinzalkomb, hvis du har eller har haft en medicinsk lidelse eller sygdom, især hvis det er en af dem, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diarré, opkastning eller hæmodialyse.
- Nyresygdom eller nyretransplantation
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyre-arteriestenose)
- Leversygdom
- Hjerteproblemer
- Sukkersyge
- Urinsyregigt (podagra)
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Bindevævssygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen.
- Det aktive indholdsstof hydrochlorthiazid kan være årsag til en usædvanlig reaktion, hvilket kan resultere i synsnedsettelse og øjensmerter. Dette kan være symptomer på forhøjet tryk i øjet og kan udvikles indenfor få timer til uger, efter behandling med Kinzalkomb er startet. Hvis det ikke behandles, kan det føre til permanent synstab.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager Kinzalkomb.

Kontakt lægen, før du tager Kinzalkomb:

- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også information under overskriften ”Tag ikke Kinzalkomb”
- hvis du tager digoxin.

Fortæl din læge, hvis du tror, du er gravid. Kinzalkomb kan ikke anbefales til gravide. Hvis Kinzalkomb tages mere end 3 måneder henne i graviditeten, kan det forårsage alvorlige fosterskader (se afsnit Graviditet).

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager Kinzalkomb.

Kinzalkomb kan have en mindre blodtryksænkende virkning hos sorte patienter.

Børn og unge

Kinzalkomb bør ikke ordineres til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Kinzalkomb

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. Muligvis vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Medicin, der indeholder lithium til behandling af visse typer af depression.
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtryksænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinatrium (blodfortyndende medicin) .
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloxacin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblære spasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Blodtryksænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af cancer, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren - se også information under overskriften "Tag ikke Kinzalkomb" og "Advarsler og forsigtighedsregler".
- Digoxin.

Kinzalkomb kan øge den blodtryksænkende virkning, både af anden blodtryksænkende medicin og af medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen eller amifostin).

Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin.

Blodtrykssænkningen med Kinzalkomb kan blive mindre ved samtidig brug af medicin mod gigt og lette smerter (non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID)), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

Brug af Kinzalkomb sammen med mad og alkohol

Du kan tage Kinzalkomb med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Graviditet

Fortæl lægen, hvis du tror, du er gravid eller snart bliver gravid. Normalt vil din læge anbefale dig at stoppe med at tage Kinzalkomb, før du bliver gravid eller så snart du ved, du er gravid. Din læge vil anbefale en anden type medicin i stedet for Kinzalkomb. Det frarådes at anvende Kinzalkomb under graviditeten, og det må ikke tages senere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlige fosterskader.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller vil starte på at amme. Kinzalkomb anbefales ikke til ammende mødre. Din læge vil vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Man kan føle sig svimmel eller blive træt, når man tager Kinzalkomb. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt.

Kinzalkomb indeholder mælkesukker (laktose) og sorbitol.

Hvis du ikke tåler disse sukkerarter, bør du kontakte din læge, før du tager Kinzalkomb.

3. Sådan skal du tage Kinzalkomb

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet daglig.

Det er bedst at indtage tabletten på samme tid hver dag. Tabletten kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes sammen med vand eller en anden væske. Det er vigtigt, at du tager Kinzalkomb hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg/12,5 mg én gang om dagen.

Hvis du har taget for mange Kinzalkomb tabletter

Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Kinzalkomb

Hvis du glemmer at tage medicinen, skal du tage den straks du kommer i tanke om det, og derefter fortsætte som du plejer. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du må **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte tabletter.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kaldet "blodforgiftning") er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller er af ukendt hyppigheden (toksisk epidermal nekrolyse), men er meget alvorlige. Indtagelse af medicinen skal stoppe og lægen skal kontaktes straks. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for Kinzalkomb.

Bivirkninger ved Kinzalkomb:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):
Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hjertebanken (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diarré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektil dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
Lungebetændelse (bronkitis), provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber); ondt i halsen, bihulebetændelse, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), forringet syn, besvær med at trække vejret, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatar, unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden, allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (artralgi) og smerter i arme og ben, muskeltkræmper, influenzalignende symptomer, smerter. Desuden kan der forekomme nedsat natriumindhold, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzymers samt kreatininkinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to aktive indholdsstoffer, er også mulige bivirkninger for Kinzalkomb, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

Telmisartan

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed, hoste.

Sjældne bivirkninger kan (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, lægemiddelfremkaldt udslæt), lavt blodsukker (hos diabetes patienter), maveproblemer, eksem, slidgigt, senebetændelse, nedsat hæmoglobin (et blodprotein), søvnighed.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)**

*Observationen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

**Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er der ud over de bivirkninger, som er nævnt for Kinzalkomb, set følgende bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Reduktion i blodplader, som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, hovedpine.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Forhøjet pH-værdi (forstyrrelse i syre-base-balancen) på grund af lavt kloridindhold i blodet.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de kendte data):

Betændelse i en spytkirtel, hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), lavt (eller endda manglende) indhold af røde og hvide blodlegemer, alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), appetitløshed, rastløshed, svimmelhed, sløret eller gulligt syn, synsnedsættelse og øjensmerter (mulige tegn på akut nærsynethed eller akut snærvinklet glaukom), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit), betændt bugspytkirtel, maveproblemer, gul i huden eller øjnene (gulsot), lupus-lignende symptomer (bivirkninger som ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nyrebetændelse eller nedsat nyrefunktion, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolytbalancen, højt indhold af kolesterol i blodet, nedsat blodvolumen, forhøjet sukkerindhold i blodet, usikkerhed med at kontrollere sukkerindholdet i blod/urin hos patienter med diabetes mellitus eller forhøjet fedtindhold i blodet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Du kan opbevare Kinzalkomb ved almindelig temperatur. Du skal opbevare Kinzalkomb i den originale yderpakning for at beskytte tabletterne mod fugt. Tag først din Kinzalkomb-tablet ud af blisteren lige før indtagelse.

Blisterpakningen består af flere lag, hvor det kan ske, at det ydre lag af blisterarket løsner sig fra det indre lag. Du behøver ikke at gøre noget, hvis det sker.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kinzalkomb indeholder:

- Aktive stoffer: Telmisartan og hydrochlorthiazid. En tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrystallinsk cellulose, povidon, rød jernoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstivelseglykollat (type A) og sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelse

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletten er rød og hvid, oval og er i 2 lag hvorpå koden ”H4” er præget.

Kinzalkomb er pakket i blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller enkelt dosis blister pakninger indeholdende 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Bayer Hispania 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 8000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Kinzalkomb på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kinzalkomb til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kinzalkomb
3. Sådan skal du tage Kinzalkomb
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kinzalkomb er en kombination af to aktive stoffer - telmisartan og hydrochlorthiazid - i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at sænke forhøjet blodtryk.

- Telmisartan er en såkaldt angiotensin II-receptorantagonist. Angiotensin II er et naturligt stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er en såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer. Skaderne kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt, at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

Kinzalkomb bruges til at sænke forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er sænket tilstrækkeligt med telmisartan.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kinzalkomb

Tag ikke Kinzalkomb

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kinzalkomb (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller et andet sulfonamidholdigt lægemiddel.
- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. (Du skal desuden helst undgå at bruge Kinzalkomb tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet)

- hvis du har alvorlige leverproblemer, som f.eks. galdeophobning i galdegangene eller problemer med udskillelse af galde fra leveren og galdeblæren
- hvis du har alvorlig nyresygdom
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apoteket om det, inden du tager Kinzalkomb.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Kinzalkomb, hvis du har eller har haft en medicinsk lidelse eller sygdom, især hvis det er en af dem, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diarré, opkastning eller hæmodialyse.
- Nyresygdom eller nyretransplantation
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyre-arteriestenose)
- Leversygdom
- Hjerteproblemer
- Sukkersyge
- Urinsyregigt (podagra)
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Bindevævssygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen.
- Det aktive indholdsstof hydrochlorthiazid kan være årsag til en usædvanlig reaktion, hvilket kan resultere i synsnedsettelse og øjensmerter. Dette kan være symptomer på forhøjet tryk i øjet og kan udvikles indenfor få timer til uger, efter behandling med Kinzalkomb er startet. Hvis det ikke behandles, kan det føre til permanent synstab.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager Kinzalkomb.

Kontakt lægen, før du tager Kinzalkomb:

- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også information under overskriften ”Tag ikke Kinzalkomb”
- hvis du tager digoxin.

Fortæl din læge, hvis du tror, du er gravid. Kinzalkomb kan ikke anbefales til gravide. Hvis Kinzalkomb tages mere end 3 måneder henne i graviditeten, kan det forårsage alvorlige fosterskader (se afsnit Graviditet).

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager Kinzalkomb.

Kinzalkomb kan have en mindre blodtrykssænkende virkning hos sorte patienter.

Børn og unge

Kinzalkomb bør ikke ordineres til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Kinzalkomb

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. Muligvis vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Medicin, der indeholder lithium til behandling af visse typer af depression
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtrykssænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinatrium (blodfortyndende medicin) .
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloxacin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblære spasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Blodtrykssænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af cancer, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren - se også information under overskriften "Tag ikke Kinzalkomb" og "Advarsler og forsigtighedsregler".
- Digoxin.

Kinzalkomb kan øge den blodtrykssænkende virkning, både af anden blodtrykssænkende medicin og af medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen eller amifostin).

Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin.

Blodtrykssænkningen med Kinzalkomb kan blive mindre ved samtidig brug af medicin mod gigt og lette smerter (non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID)), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

Brug af Kinzalkomb sammen med mad og alkohol

Du kan tage Kinzalkomb med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Graviditet

Fortæl lægen, hvis du tror, du er gravid eller snart bliver gravid. Normalt vil din læge anbefale dig at stoppe med at tage Kinzalkomb, før du bliver gravid eller så snart du ved, du er gravid. Din læge vil anbefale en anden type medicin i stedet for Kinzalkomb. Det frarådes at anvende Kinzalkomb under graviditeten, og det må ikke tages senere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlige fosterskader.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller vil starte på at amme. Kinzalkomb anbefales ikke til ammende mødre. Din læge vil vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Man kan føle sig svimmel eller blive træt, når man tager Kinzalkomb. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt.

Kinzalkomb indeholder mælkesukker (laktose) og sorbitol.

Hvis du ikke tåler disse sukkerarter, bør du kontakte din læge, før du tager Kinzalkomb.

3. Sådan skal du tage Kinzalkomb

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet daglig.

Det er bedst at indtage tabletten på samme tid hver dag. Tabletten kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes sammen med vand eller en anden væske. Det er vigtigt, at du tager Kinzalkomb hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg/12,5 mg én gang om dagen.

Hvis du har taget for mange Kinzalkomb tabletter

Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Kinzalkomb

Hvis du glemmer at tage medicinen, skal du tage den straks du kommer i tanke om det, og derefter fortsætte som du plejer. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du må **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte tabletter.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kaldet "blodforgiftning") er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller er af ukendt hyppighed (toksisk epidermal nekrolyse), men er meget alvorlige. Indtagelse af medicinen skal stoppe og lægen skal kontaktes straks. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for Kinzalkomb.

Bivirkninger ved Kinzalkomb:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):
Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hjertebanken (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diarré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektil dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
Lungebetændelse (bronkitis), provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber); ondt i halsen, bihulebetændelse, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), forringet syn, besvær med at trække vejret, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatar, unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden, allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (artralgi) og smerter i arme og ben, muskelkramper, influenzalignende symptomer, smerter. Desuden kan der forekomme nedsat natriumindhold, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzymers samt kreatininkinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to aktive indholdsstoffer, er også mulige bivirkninger for Kinzalkomb, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

Telmisartan

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed, hoste.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, lægemiddelfremkaldt udslæt), lavt blodsukker

(hos diabetes patienter), maveproblemer, eksem, slidgigt, senebetændelse, nedsat hæmoglobin (et blodprotein), søvnighed.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)**

*Observationen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

**Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er der, i tillæg til de bivirkninger, som er nævnt for Kinzalkomb, set følgende bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Reduktion i blodplader, som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, hovedpine.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Forhøjet pH-værdi (forstyrrelse i syre-base-balancen) på grund af lavt kloridindhold i blodet.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de kendte data):

Betændelse i en spytkirtel, hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), lavt (eller endda manglende) indhold af røde og hvide blodlegemer, alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), appetitløshed, rastløshed, svimmelhed, sløret eller gulligt syn, synsnedsættelse og øjensmerter (mulige tegn på akut nærsynethed eller akut snævervinklet glaukom), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit), betændt bugspytkirtel, maveproblemer, gul i huden eller øjnene (gulst), lupus-lignende symptomer (bivirkninger som ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nyrebetændelse eller nedsat nyrefunktion, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolytbalancen, højt indhold af kolesterol i blodet, nedsat blodvolumen, forhøjet sukkerindhold i blodet, usikkerhed med at kontrollere sukkerindholdet i blod/urin hos patienter med diabetes mellitus eller forhøjet fedtindhold i blodet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Du kan opbevare Kinzalkomb ved almindelig temperatur. Du skal opbevare Kinzalkomb i den originale yderpakning for at beskytte tabletterne mod fugt. Tag først din Kinzalkomb-tablet ud af blisteren lige før indtagelse.

Blisterpakningen består af flere lag, hvor det kan ske, at det ydre lag af blisterarket løsner sig fra det indre lag. Du behøver ikke at gøre noget, hvis det sker.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kinzalkomb indeholder:

- Aktive stoffer: Telmisartan og hydrochlorthiazid. En tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrystallinsk cellulose, povidon, rød jernoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstivelseglykollat (type A) og sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelse

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletten er rød og hvid, oval og er i 2 lag hvorpå koden ”H8” er præget.

Kinzalkomb er pakket i blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller enkelt dosis blister pakninger indeholdende 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Bayer Hispania 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 8000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Kinzalkomb på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter

telmisartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kinzalkomb til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kinzalkomb
3. Sådan skal du tage Kinzalkomb
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kinzalkomb er en kombination af to aktive stoffer - telmisartan og hydrochlorthiazid - i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at sænke forhøjet blodtryk.

- Telmisartan er en såkaldt angiotensin II-receptorantagonist. Angiotensin II er et naturligt stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er en såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer. Skaderne kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt, at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

Kinzalkomb bruges til at sænke forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg eller til patienter, som tidligere er stabiliseret på telmisartan og hydrochlorothiazid givet hver for sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kinzalkomb

Tag ikke Kinzalkomb

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kinzalkomb (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller et andet sulfonamidholdigt lægemiddel.

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten. (Du skal desuden helst undgå at bruge Kinzalkomb tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet)
- hvis du har alvorlige leverproblemer, som f.eks. galdeophobning i galdegangene eller problemer med udskillelse af galde fra leveren og galdeblæren
- hvis du har alvorlig nyresygdom
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apoteket om det, inden du tager Kinzalkomb.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Kinzalkomb, hvis du har eller har haft en medicinsk lidelse eller sygdom, især hvis det er en af dem, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diarré, opkastning eller hæmodialyse.
- Nyresygdom eller nyretransplantation
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyre-arteriestenose)
- Leversygdom
- Hjerteproblemer
- Sukkersyge
- Urinsyregigt (podagra)
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Bindevævssygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen.
- Det aktive indholdsstof hydrochlorthiazid kan være årsag til en usædvanlig reaktion, hvilket kan resultere i synsnedsettelse og øjensmerter. Dette kan være symptomer på forhøjet tryk i øjet og kan udvikles indenfor få timer til uger, efter behandling med Kinzalkomb er startet. Hvis det ikke behandles, kan det føre til permanent synstab.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager Kinzalkomb.

Kontakt lægen, før du tager Kinzalkomb:

- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren
 Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum. Se også information under overskriften ”Tag ikke Kinzalkomb”
- hvis du tager digoxin.

Fortæl din læge, hvis du tror, du er gravid. Kinzalkomb kan ikke anbefales til gravide. Hvis Kinzalkomb tages mere end 3 måneder henne i graviditeten, kan det forårsage alvorlige fosterskader (se afsnit Graviditet).

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsigthed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal

hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager Kinzalkomb.

Kinzalkomb kan have en mindre blodtrykssænkende virkning hos sorte patienter.

Børn og unge

Kinzalkomb bør ikke ordineres til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Kinzalkomb

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. Muligvis vil det være nødvendigt at stoppe brugen af anden medicin specielt, hvis det er noget af følgende:

- Medicin, der indeholder lithium til behandling af visse typer af depression
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtrykssænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinatrium (blodfortyndende medicin) .
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloxacin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblære spasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Blodtrykssænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af cancer, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren - se også information under overskriften "Tag ikke Kinzalkomb" og "Advarsler og forsigtighedsregler".
- Digoxin.

Kinzalkomb kan øge den blodtrykssænkende virkning, både af anden blodtrykssænkende medicin og af medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen eller amifostin).

Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin.

Blodtrykssænkningen med Kinzalkomb kan blive mindre ved samtidig brug af medicin mod gigt og lette smerter (non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID)), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

Brug af Kinzalkomb sammen med mad og alkohol

Du kan tage Kinzalkomb med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Graviditet

Fortæl lægen, hvis du tror, du er gravid eller snart bliver gravid. Normalt vil din læge anbefale dig at stoppe med at tage Kinzalkomb, før du bliver gravid eller så snart du ved, du er gravid. Din læge vil anbefale en anden type medicin i stedet for Kinzalkomb. Det frarådes at anvende Kinzalkomb under graviditeten, og det må ikke tages senere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlige fosterskader.

Amning

Fortæl lægen, hvis du ammer eller vil starte på at amme. Kinzalkomb anbefales ikke til ammende mødre. Din læge vil vælge en anden behandling til dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Man kan føle sig svimmel eller blive træt, når man tager Kinzalkomb. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt.

Kinzalkomb indeholder mælkesukker (laktose) og sorbitol.

Hvis du ikke tåler disse sukkerarter, bør du kontakte din læge, før du tager Kinzalkomb.

3. Sådan skal du tage Kinzalkomb

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet daglig.

Det er bedst at indtage tabletten på samme tid hver dag. Tabletten kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes sammen med vand eller en anden væske. Det er vigtigt, at du tager Kinzalkomb hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg/12,5 mg én gang om dagen.

Hvis du har taget for mange Kinzalkomb tabletter

Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Kinzalkomb

Hvis du glemmer at tage medicinen, skal du tage den straks du kommer i tanke om det, og derefter fortsætte som du plejer. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du må **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte tabletter.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kaldet "blodforgiftning") er en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller er af ukendt hyppigheden (toksisk epidermal nekrolyse), men er meget alvorlige. Indtagelse af medicinen skal stoppe og lægen skal kontaktes straks. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for Kinzalkomb.

Bivirkninger ved Kinzalkomb:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):
Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hjertebanken (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diarré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektil dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):
Lungebetændelse (bronkitis), provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber); ondt i halsen, bihulebetændelse, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), forringet syn, besvær med at trække vejret, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatar, unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden, allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (artralgi) og smerter i arme og ben, muskelkramper, influenzalignende symptomer, smerter. Desuden kan der forekomme nedsat natriumindhold, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzymers samt kreatininkinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to aktive indholdsstoffer, er også mulige bivirkninger for Kinzalkomb, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

Telmisartan

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):
Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed, hoste.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, lægemiddelfremkaldt udslæt), lavt blodsukker (hos diabetes patienter), maveproblemer, eksem, slidgigt, senebetændelse, nedsat hæmoglobin (et blodprotein), søvnighed.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)**

*Observationen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

**Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

Hydrochlorthiazid

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er der, i tillæg til de bivirkninger, som er nævnt for Kinzalkomb, set følgende bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Reduktion i blodplader, som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, hovedpine.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Forhøjet pH-værdi (forstyrrelse i syre-base-balancen) på grund af lavt kloridindhold i blodet.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de kendte data):

Betændelse i en spytkirtel, hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), lavt (eller endda manglende) indhold af røde og hvide blodlegemer, alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), appetitløshed, rastløshed, svimmelhed, sløret eller gulligt syn, synsnedsættelse og øjensmerter (mulige tegn på akut nærsynethed eller akut snærvinklet glaukom), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit), betændt bugspytkirtel, maveproblemer, gul i huden eller øjnene (gulsot), lupus-lignende symptomer (bivirkninger som ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nyrebetændelse eller nedsat nyrefunktion, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolytbalancen, højt indhold af kolesterol i blodet, nedsat blodvolumen, forhøjet sukkerindhold i blodet, usikkerhed med at kontrollere sukkerindholdet i blod/urin hos patienter med diabetes mellitus eller forhøjet fedtindhold i blodet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Du kan opbevare Kinzalkomb ved almindelig temperatur. Du skal opbevare Kinzalkomb i den originale yderpakning for at beskytte tabletterne mod fugt. Tag først din Kinzalkomb-tablet ud af blisteren lige før indtagelse.

Blisterpakningen består af flere lag, hvor det kan ske, at det ydre lag af blisterarket løsner sig fra det indre lag. Du behøver ikke at gøre noget, hvis det sker.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kinzalkomb indeholder:

- Aktive stoffer: Telmisartan og hydrochlorthiazid. En tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrystallinsk cellulose, povidon, gul jernoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstivelseglykollat (type A), sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelse

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletten er gul og hvid, oval og er i 2 lag hvorpå koden ”H9” er præget.

Kinzalkomb er pakket i blisterpakninger med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller enkelt dosis blister pakninger indeholdende 28 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Bayer Hispania 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 8000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Kinzalkomb på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.