

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate  
Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

### Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 40 mg/12,5 mg conține lactoză monohidrat 112 mg și sorbitol (E420) 169 mg.  
Fiecare comprimat de 80 mg/12,5 mg conține lactoză monohidrat 112 mg și sorbitol (E420) 338 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

### Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate

Comprimate de 5,2 mm, de formă ovală, cu două straturi roșu și alb, gravate cu codul „H4”.

### Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate

Comprimate de 6,2 mm, de formă ovală, cu două straturi roșu și alb, gravate cu codul „H8”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea asocierii în doză fixă Kinzalkomb (40 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă și 80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu telmisartan.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Kinzalkomb trebuie administrat, la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înainte trecerii la combinația în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Kinzalmono 40 mg.

- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Kinzalmono 80 mg.

#### Insuficiență renală

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza zilnică de Kinzalkomb nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată. Nu este indicată administrarea Kinzalkomb la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kinzalkomb la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Kinzalkomb comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

#### *Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Kinzalkomb trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietăților higroscopice ale comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1)
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un produs medicamentos derivat al sulfonamidei)
- Trimestrele doi și trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie

Administrarea concomitentă a Kinzalkomb cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente

antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Insuficiență hepatică

Nu trebuie să se administreze Kinzalkomb pacienților cu colestază, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la acești pacienți clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Kinzalkomb trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție hepatică alterată sau boală hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea Kinzalkomb la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoza bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

### Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat Kinzalkomb la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Kinzalkomb la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea Kinzalkomb este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, de aceea se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, restricție de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea Kinzalkomb.

### Blocajul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

### Alte situații asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o afecțiune

renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente, care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea Kinzalkomb.

### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții suferind de stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau a hipoglicemiantelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în Kinzalkomb, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

### Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatice ale electroliților la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, precum greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

#### - Hipokaliemie

Deși poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport necorespunzător de electroliți și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5).

#### - Hiperkaliemie

Invers, datorită antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT1) și componenta telmisartan a produsului Kinzalkomb, poate să apară hiperkaliemia. Deși, în cazul utilizării produsului Kinzalkomb, nu s-a studiat hiperkaliemia din punct de vedere clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție împreună cu Kinzalkomb (vezi pct. 4.5).

- Hiponatremie și alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora Kinzalkomb ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

- Hipercalcemie

Tiazidele pot să determine scăderea secreției urinare a calciului și pot să determine o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

- Hipomagneziemie

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

### Sorbitol și lactoză monohidrat

Acest medicament conține lactoză monohidrat și sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză și/sau cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență Lapp de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puțin eficace ca antihipertensiv la populația de origine africană, decât la cei de alte etnii, posibil datorită prevalenței crescute a valorilor mici ale reninei la acest grup populațional.

### Altele

Ca în cazul utilizării în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

### Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea pct. 4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

### Miopie acută și glaucom cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp, în cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

## Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la doze cumulative crescute de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibile măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include examene histologice ale biopsiilor. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche de litiu și ale toxicității acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniștilor receptorului angiotensinei II (inclusiv Kinzalkomb), s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și Kinzalkomb nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatiche a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi).

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de potasiu. Aceste medicamente pot potența efectul hidroclorotiazidei asupra concentrației plasmatiche a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitorii ACE, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrației potasiului plasmatic. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatiche a potasiului și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

#### Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatiche ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatiche a potasiului și ECG în cazul administrării Kinzalkomb în asociere cu medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările concentrației plasmatiche a potasiului (de exemplu digitale, antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispoze la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)

- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

### Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

### Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

### Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

### Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională datorată hidroclorotiazidei.

### Rășini- colestiramină și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxygenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.



În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

#### Amine presoare (de ex. noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

#### Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

#### Medicamente utilizate în tratamentul gutei ( de exemplu probenecid, sulfinpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea medicației uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă.

Administrarea în asociere cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

#### Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrației plasmatice a calciului datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu terapie cu vitamina D), trebuie monitorizată concentrația plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

#### Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

#### Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

#### Agenți citotoxici: (de ex. ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepresive.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Kinzalkomb la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placenta. Datorită mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie fetoplacentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibru electrolitic și trombocitopenia. Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluției afecțiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Kinzalkomb în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Kinzalkomb și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantități mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba secreția de lapte prin creșterea diurezei. Kinzalkomb nu trebuie utilizat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Kinzalkomb în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

### Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan și hidroclorotiazidei asupra fertilității masculine sau feminine.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kinzalkomb poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La administrarea Kinzalkomb poate apărea ocazional amețeală sau somnolență.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Sumarul profilului de siguranță.

Reacția adversă cea mai frecvent raportată este amețeala. Rar pot apare angioedeme grave ( $\geq 1/10000$  și până la  $< 1/1000$ ).

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării Kinzalkomb a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare numai a telmisartanului, în studii randomizate controlate, în care 1471 pacienți randomizați au primit telmisartan plus hidroclorotiazidă (835) sau numai telmisartan (636). Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nici o corelație cu privire la sexul, vârsta sau etnia pacienților.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ( $p \leq 0,05$ ) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu Kinzalkomb, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### Infecții și infestări

Rare:

Bronșită, faringită, sinuzită

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare:

Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic<sup>1</sup>

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente:

Hipokaliemie

Rare:

Hiperuricemie, hiponatriemie

##### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente:

Anxietate

Rare :

Depresie

##### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:

Amețeli

Mai puțin frecvente:

Sincopă, parestezie

Rare:

Insomnie, tulburări ale somnului

##### Tulburări oculare

Rare:	Tulburări ale vederii, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare Mai puțin frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente :	Tahicardie, aritmie
Tulburări vasculare Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Mai puțin frecvente:	Dispnee
Rare:	Afecțiuni respiratorii (inclusiv pneumonie și edem pulmonar)
Tulburări gastro-intestinale Mai puțin frecvente:	Diaree, uscăciune a gurii, flatulență
Rare:	Durere abdominală, constipație, dispepsie, vărsături, gastrită
Tulburări hepatobiliare Rare:	Funcție hepatică anormală / tulburări hepatice <sup>2</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Rare:	Angioedem (de asemenea cu evoluție letală), eritem, prurit, erupții cutanate, hiperhidroză, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Mai puțin frecvente:	Durere de spate, spasme musculare, mialgie
Rare:	Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremității
Tulburări ale aparatului genital și sânului Mai puțin frecvente:	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Mai puțin frecvente:	Durere în piept
Rare:	Afecțiune asemănătoare gripei, durere
Investigații diagnostice Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației sanguine de acid uric
Rare:	Creștere a concentrației sanguine de creatinină și creatinfosfokinază și creștere a concentrației sanguine a enzimelor hepatice

1: Pe baza experienței post-autorizare

2: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul “Descrierea reacțiilor adverse selectate”

*Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale*

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacții adverse potențiale și în cazul Kinzalkomb, chiar dacă nu s-au fost observat în studiile clinice cu acest medicament.

### Telmisartan:

Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan cât și la cei tratați cu placebo.

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacțiilor adverse de mai jos a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune cu telmisartan sau la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste care prezentau risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: Infecție de căi respiratorii superioare, infecție de tract urinar, inclusiv cistită  
Rare: Sepsis, inclusiv cu final letal<sup>3</sup>

#### Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Anemie  
Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Hipersensibilitate, reacții anafilactice

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hiperkaliemie  
Rare: Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Bradicardie

#### Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Somnolență

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Tuse  
Foarte rare: Boală pulmonară interstițială<sup>3</sup>

#### Tulburări gastro-intestinale

Rare: Tulburări gastrice

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: Eczemă, erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Artroză, tendinită

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Astenie

## Investigații diagnostice

Rare:

Scăderea concentrației de hemoglobină

3: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul “Descrierea reacțiilor adverse selectate”

### Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemie, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută raportate în cazul utilizării numai de hidroclorotiazidă includ

#### Infecții și infestări

Cu frecvență necunoscută: Sialoadenită

#### Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

#### Tulburări hematologice și limfatice

Rare: Trombocitopenie (însoțită uneori de purpură)

Cu frecvență necunoscută: Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: Reacții anafilactice, hipersensibilitate

#### Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: Controlul neadecvat al diabetului zaharat

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Hipomagneziemie

Rare: Hipercalcemie

Foarte rare: Alcaloză hipocloremică

Cu frecvență necunoscută: Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie

#### Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: Agitație

#### Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Cefalee

Cu frecvență necunoscută: Ușoară stare de confuzie

#### Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: Xantopsie, miopie acută, glaucom cu unghi închis

#### Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: Vasculită necrotizantă

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Grețură

Cu frecvență necunoscută: Pancreatită, tulburări gastrice

Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută:	Icter hepatocelular, icter colestatic
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom asemănător bolii lupice, reacții de fotosensibilitate, vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută:	Slăbiciune
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută:	Nefrită interstițială, insuficiență renală, glicozurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Cu frecvență necunoscută:	Hipertermie (pirexie)
Investigații diagnostice	
Cu frecvență necunoscută:	Creșteri ale concentrației plasmatice ale trigliceridelor.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile post-autorizare cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

##### Sepsis

În cadrul studiului PROFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

##### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstițiale din experiența de după punerea pe piață, în asocieri temporală cu administrare de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

##### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

### Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială și tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută. Supradozajul cu hidroclortiazidă se asociază cu depleția electroliților (hipokalemie, hipocloremie) și hipovolemie, rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokalemia poate determina spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de digitalice sau unele medicamente antiaritmice.

### Tratament

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienții trebuie să fie monitorizați atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Tratamentul depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentrațiile plasmatiche ale electroliților plasmatici și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și i se vor administra rapid soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II și diuretic, codul ATC: C09DA07

Kinzalkomb este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte. Kinzalkomb administrat o dată pe zi determină scăderi eficiente și regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

### Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT<sub>1</sub>, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină. O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de



potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența pulsului. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvența tusei chintoase a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

#### Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienții tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) =

0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența criteriului de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combi-nația dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” (PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 – 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament

standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu hidroclorotiazidă pe termen lung reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

**Cancer cutanat de tip non-melanom**

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kinzalkomb la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe..

Absorbție

Telmisartan: După administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5 - 1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore după de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Kinzalkomb, concentrațiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1- 3 ore după administrare. Pe baza excreției renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60%.

### Distribuție

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68 % de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este de 0,83 - 1,14 l/kg.

### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat <sup>14</sup>C, glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

### Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat <sup>14</sup>C, cea mai mare parte din doza administrată (>97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1.500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore. Hidroclorotiazida este eliminată ca substanță aproape nemodificată prin urină. Aproximativ 60 % din doza orală se elimină ca substanță nemodificată într-un interval de 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10-15 ore.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice ( $C_{max}$  și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

### Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârșnici față de cei cu vârște sub 65 ani.

### Sex

Concentrațiile plasmatiche de telmisartan sunt în general de 2 -3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Înșă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răsponsului tensiunii arteriale sau a frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatiche mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbați. Acest fapt nu este considerat ca având relevanță clinică.

### Insuficiență renală

Excreția renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienței modeste dobândite la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Telmisartan nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afectare hepatică.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și hidroclorotiazidă, la șobolani și câini normotensivi, doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nici o relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și pentru antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale ureei și creatininei în sânge), creșterea activității reninei plasmatică, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. Se consideră că aceste modificări se datorează activității farmacologice a telmisartanului.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai scăzută și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Totuși, experiența vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

Pentru potențialul toxic fetal al combinației telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct. 4.6.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Meglumină  
Celuloză microcristalină  
Povidonă  
Oxid roșu de fer (E172)  
Hidroxid de sodiu  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Sorbitol (E420).

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. Se păstrează în ambalajul original, pentru a se feri de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din aluminiu/aluminiu (PA/Al/PVC/Al sau PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister conține 7 sau 10 comprimate.

Mărimea ambalajului:

- blister cu 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau
- blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 28 x1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Kinzalkomb trebuie păstrat în blisterul sigilat din cauza proprietății higroscopice a comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister cu puțin timp înainte de administrare.

Ocazional, s-a observat că stratul exterior al blisterului se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Dacă acest fenomen se observă, nu este necesară nici o acțiune.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 19 aprilie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2007

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinzalkomb 80 mg/25m g comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 99 mg și sorbitol (E420) 338 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate de 6,2 mm, de formă ovală, cu două straturi galben și alb, gravate cu codul "H9".

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea asocierii în doză fixă Kinzalkomb (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat de Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclortiazidă) sau la adulți care au fost stabiliizați anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă administrate separat.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Kinzalkomb trebuie administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înaintea trecerii la combinația în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat de Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg sau la pacienți care au fost stabiliizați anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă administrate separat.

Kinzalkomb este disponibil și în concentrații ale dozelor de 40 mg/12,5 mg și 80 mg/ 12.5 mg.

Insuficiență renală

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4.)

## Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza zilnică de Kinzalkomb nu trebuie să depășească 40/12,5 mg o dată. Nu este indicată administrarea Kinzalkomb la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

## Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kinzalkomb la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Kinzalkomb comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

### *Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Kinzalkomb trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietăților higroscopice ale comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1)
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un produs medicamentos derivat al sulfonamidei)
- Trimestrele doi și trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie

Administrarea concomitentă a Kinzalkomb cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).



### Insuficiență hepatică

Nu trebuie să se administreze Kinzalkomb pacienților cu colestază, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la acești pacienți clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Kinzalkomb trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție hepatică alterată sau boală hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea Kinzalkomb la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

### Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat Kinzalkomb la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min)(vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Kinzalkomb la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea Kinzalkomb este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, de aceea se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, restricție de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea Kinzalkomb.

### Blocajul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

### Alte situații asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente, care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea Kinzalkomb.

### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții suferind de stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau a hipoglicemiantelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în Kinzalkomb, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

### Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatice ale electroliților la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, precum greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

#### - Hipokaliemie

Deși poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport necorespunzător de electroliți și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau corticotrofină (ACTH) (vezi pct. 4.5).

#### - Hiperkaliemie

Invers, datorită antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) și componenta telmisartan a produsului Kinzalkomb, poate să apară hiperkaliemia. Deși, în cazul utilizării produsului Kinzalkomb, nu s-a studiat hiperkaliemia din punct de vedere clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție împreună cu Kinzalkomb (vezi pct. 4.5).

#### - Hiponatremie și alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora Kinzalkomb ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

- **Hipercalcemie**

Tiazidele pot să determine scăderea secreției urinare a calciului și pot să determine o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

- **Hipomagneziemie**

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Sorbitol și lactoză monohidrat

Acest medicament conține lactoză monohidrat și sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză și/sau cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență Lapp de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puțin eficient ca antihipertensiv la populația de origine africană, decât la cei de alte etnii, posibil datorită prevalenței crescute a valorilor mici ale reninei la acest grup populațional.

Altele

Ca în cazul utilizării în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente.

În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea pct. 4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

Miopie acută și glaucom cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp, în cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

## Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la doze cumulative crescute de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibile măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include examene histologice ale biopsiilor. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche de litiu și ale toxicității acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniștilor receptorului angiotensinei II (inclusiv Kinzalkomb), s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și Kinzalkomb nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatiche a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi).

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de potasiu. Aceste medicamente pot potența efectul hidroclorotiazidei asupra concentrației plasmatiche a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitorii ACE, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrației potasiului plasmatic. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatiche a potasiului și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

#### Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatiche ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatiche a potasiului și ECG în cazul administrării Kinzalkomb în asociere cu medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările concentrației plasmatiche a potasiului (de exemplu digitale, antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispoze la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)

- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

### Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

### Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și în concentrația minimă (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

### Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

### Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională datorată hidroclorotiazidei.

### Rășini- colestiramină și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxygenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

#### Amine presoare (de ex. noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

#### Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

#### Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea medicației uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă.

Administrarea în asociere cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

#### Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrației plasmatice a calciului datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu terapie cu vitamina D), trebuie monitorizată concentrația plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

#### Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

#### Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

#### Agenti citotoxici: (de ex. ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepresive.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Nu există date adecvate privind utilizarea Kinzalkomb la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenicitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om, (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții, ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placenta. Datorită mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie fetoplacentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluției afecțiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Kinzalkomb în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Kinzalkomb și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantități reduse. Tiazidele în doze mari care produc diureză intensă pot inhiba secreția de lapte. Kinzalkomb nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Dacă Kinzalkomb este utilizat în timpul alăptării, se vor utiliza cele mai mici doze posibile.

### Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan și hidroclorotiazidei asupra fertilității masculine sau feminine.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Kinzalkomb poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La administrarea Kinzalkomb poate apărea ocazional amețală sau somnolență.

## 4.8 Reacții adverse

### Sumarul profilului de siguranță.

Reacția adversă cea mai frecvent raportată este amețea. Rar pot apare angioedeme grave ( $\geq 1/10000$  și până la  $< 1/1000$ ).

Incidența generală și structurală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării Kinzalkomb 80 mg/25 mg a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare a Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nici o corelație cu privire la sexul, vârsta sau rasa pacienților.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ( $p \leq 0,05$ ) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu Kinzalkomb, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### Infecții și infestări

Rare: Bronșită, faringită, sinuzită

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic<sup>1</sup>

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hipokaliemie  
Rare: Hiperuricemie, hiponatriemie

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Anxietate  
Rare: Depresie

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli  
Mai puțin frecvente: Sincopă, parestezie  
Rare: Insomnie, tulburări ale somnului

#### Tulburări oculare

Rare: Tulburări ale vederii, vedere încețoșată

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Vertij



Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Tahicardie, aritmie
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Dispnee
Rare:	Afecțiuni respiratorii (inclusiv pneumonie și edem pulmonar)
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente:	Diaree, uscăciune a gurii, flatulență
Rare:	Durere abdominală, constipație, dispepsie, vărsături, gastrită
Tulburări hepatobiliare	
Rare:	Funcție hepatică anormală / tulburări hepatice <sup>2</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Rare:	Angioedem (de asemenea cu evoluție letală), eritem, prurit, erupții cutanate, hiperhidroză, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Durere de spate, spasme musculare, mialgie
Rare:	Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremității
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere în piept
Rare:	Afecțiune asemănătoare gripei, durere
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației sanguine de acid uric
Rare:	Creștere a concentrației sanguine de creatinină și creatinfosfokinază și creștere a concentrației sanguine a enzimelor hepatice

1.: Pe baza experienței post-autorizare

2: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul “Descrierea reacțiilor adverse selectate”

#### *Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale*

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacții adverse potențiale și în cazul Kinzalkomb, chiar dacă nu s-au fost observat în studiile clinice cu acest medicament.

#### Telmisartan:

Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan cât și la cei tratați cu placebo.

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacțiilor adverse de mai jos a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune cu telmisartan

sau la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste care prezentau risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: Infecție de căi respiratorii superioare, infecție de tract urinar, inclusiv cistită  
Rare: Sepsis, inclusiv cu final letal<sup>3</sup>

#### Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Anemie  
Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Hipersensibilitate, reacții anafilactice

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hiperkaliemie  
Rare: Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Bradicardie

#### Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Somnolență

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Tuse  
Foarte rare: Boală pulmonară interstițială<sup>3</sup>

#### Tulburări gastro-intestinale

Rare: Tulburări gastrice

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: Eczemă, erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Artroză, tendinită

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Astenie

#### Investigații diagnostice

Rare: Scăderea concentrației de hemoglobină

3. Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul “Descrierea reacțiilor adverse selectate”

#### Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemie, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută raportate în cazul utilizării numai de hidroclorotiazidă includ

**Infecții și infestări**

Cu frecvență necunoscută: Sialoadenită

**Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)**

Cu frecvență necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

**Tulburări hematologice și limfatice**

Rare: Trombocitopenie (însoțită uneori de purpură)

Cu frecvență necunoscută: Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză

**Tulburări ale sistemului imunitar**

Cu frecvență necunoscută: Reacții anafilactice, hipersensibilitate

**Tulburări endocrine**

Cu frecvență necunoscută: Controlul neadecvat al diabetului zaharat

**Tulburări metabolice și de nutriție**

Frecvente: Hipomagneziemie

Rare: Hipercalcemie

Foarte rare: Alcaloză hipocloremică

Cu frecvență necunoscută: Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie

**Tulburări psihice**

Cu frecvență necunoscută: Agitație

**Tulburări ale sistemului nervos**

Rare: Cefalee

Cu frecvență necunoscută: Ușoară stare de confuzie

**Tulburări oculare**

Cu frecvență necunoscută: Xantopsie, miopie acută, glaucom cu unghi închis

**Tulburări vasculare**

Cu frecvență necunoscută: Vasculită necrotizantă

**Tulburări gastro-intestinale**

Frecvente: Greață

Cu frecvență necunoscută: Pancreatită, tulburări gastrice

**Tulburări hepatobiliare**

Cu frecvență necunoscută: Icter hepatocelular, icter colestatic

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Cu frecvență necunoscută: Sindrom asemănător bolii lupice, reacții de fotosensibilitate, vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută:	Slăbiciune
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută:	Nefrită interstițială, insuficiență renală, glicozurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Cu frecvență necunoscută:	Hipertermie (pirexie)
Investigații diagnostice	
Cu frecvență necunoscută:	Creșteri ale concentrației plasmatice ale trigliceridelor.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile post-autorizare cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

#### Sepsis

În cadrul studiului PROFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

#### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstițiale din experiența de după punerea pe piață, în asociere temporală cu administrare de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

#### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Date disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

#### Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială și tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută. Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleția electroliților (hipokalemie, hipocloremie) și hipovolemie, rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokalemia poate determina

spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de digitalice sau unele produse medicamentoase antiaritmice.

### Tratament

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienții trebuie să fie monitorizați atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Tratamentul depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentrațiile plasmatiche ale electroliților plasmatici și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și i se vor administra rapid soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II și diuretic, codul ATC: C09DA07

Kinzalkomb este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte. Kinzalkomb administrat o dată pe zi determină scăderi eficace și regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

### Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT<sub>1</sub>, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinina. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină. O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

### Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înainte administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența pulsului. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

Într-un studiu clinic, dublu orb controlat (n=687 pacienți evaluați pentru eficacitate) în grupul care nu răspunde la combinația 80 mg/12,5 mg, s-a demonstrat un efect crescut de scădere a tensiunii arteriale, produs de combinația 80 mg/25 mg prin comparație cu grupul care a continuat tratamentul cu combinația 80 mg/25 mg și anume de 2,7/1,6 mm Hg (SBP/DBP) (diferența de ajustare reprezintă modificări ale valorilor inițiale). Într-un studiu clinic de urmărire în care s-a utilizat combinația 80 mg/25 mg, tensiunea arterială a fost mult mai scăzută (rezultând o scădere totală de 11,5/9,9 mm Hg (SBP/DBP)).

Într-o analiză de date din două studii clinice similare, dublu-orb, placebo controlate cu durata de 8 săptămâni comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă 160 mg/25 mg (n=2121 pacienți evaluați pentru eficacitate) a fost demonstrat un efect semnificativ mai mare de scădere a tensiunii arteriale de 2,2/1,2 mm Hg (SBP/DBP) (diferența de ajustare semnifică modificări ale valorilor inițiale) în favoarea combinației telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg .

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound. Frecvența tusei chintoase a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

#### Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienții tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența criteriului de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combi-nația dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” (PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 – 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 – 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu hidroclorotiazidă pe termen lung reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kinzalkomb la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe.

### Absorbție

Telmisartan: După administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5 - 1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore după de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.



Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Kinzalkomb, concentrațiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1-3 ore după administrare. Pe baza excreției renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60 %.

#### Distributie

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68 % de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este de 0,83 - 1,14 l/kg.

#### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat <sup>14</sup>C, glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

#### Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat <sup>14</sup>C, cea mai mare parte din doza administrată (>97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1.500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată ca substanță aproape nemodificată prin urină. Aproximativ 60 % din doza orală se elimină ca substanță nemodificată într-un interval de 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10-15 ore.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice ( $C_{max}$  și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

#### Vârștnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei cu vârste sub 65 ani.

#### Sex

Concentrațiile plasmatiche de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau a frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatiche mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbați. Acest fapt nu este considerat ca având relevanță clinică.

#### Insuficiență renală

Excreția renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienței modeste dobândite la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Telmisartan nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afectare hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu s-au efectuat studii preclinice suplimentare cu medicamentul care conține combinația în doză fixă 80 mg/25 mg. În studiile preclinice de siguranță anterioare, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și hidroclorotiazidă, la șobolani și câini normotensivi, la doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nici o relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și pentru antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale ureei și creatininei în sânge), creșterea activității reninei plasmatice, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală. La câine, s-au observat dilatare și atrofi tubulară renală. Se consideră că aceste modificări se datorează activității farmacologice a telmisartanului.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai scăzută și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Totuși, experiența vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acestuia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

Pentru potențialul toxic fetal al combinației telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct. 4.6.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Meglumină  
Celuloză microcristalină  
Povidonă  
Oxid roșu de fer (E172)  
Hidroxid de sodiu  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Sorbitol (E420).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de depozitare. A se păstra în ambalajul original, pentru a se feri de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere aluminiu/aluminiu (PA/Al/PVC/Al sau PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister conține 7 sau 10 comprimate).

Mărimea ambalajului:

- blister cu 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau
- blistere cu unități de dozaj perforate cu 28 x1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Kinzalkomb trebuie păstrat în blisterul sigilat din cauza proprietății higroscopice a comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister cu puțin timp înainte de administrare.

Ocazional, s-a observat că stratul exterior al blisterului se separă de stratul interior, între compartimentele blisterului. Dacă acest fenomen se observă, nu este necesară nici o acțiune.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/02/214/011-015

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 19 aprilie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2007

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR se va depune la fiecare trei ani.

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și 12,5 mg de hidroclorotiazidă.

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate  
28 comprimate  
56 comprimate  
98 comprimate  
28 x 1 comprimate

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC: {număr} {cod medicament}

SN: {număr} {număr de serie}

NN: {număr} {număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SAM  
DUM

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister perforat unidoză (28 x 1) sau altul decât blisterul a 7 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 12,5 mg de hidroclorotiazidă.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E 420).  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate  
28 comprimate  
56 comprimate  
98 comprimate  
28 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC: {număr} {cod medicament}

SN: {număr} {număr de serie}

NN: {număr} {număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului}



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SAM  
DUM

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister perforat unidoză (28 x 1) sau altul decât blisterul a 7 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 25 mg de hidroclorotiazidă.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).  
A se citi prospectul înainte de utilizare..

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate  
28 comprimate  
56 comprimate  
98 comprimate  
28 x 1 comprimate

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC: {număr} {cod medicament}

SN: {număr} {număr de serie}

NN: {număr} {număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SAM  
DUM

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister perforat unidoză (28 x 1) sau altul decât blisterul a 7 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg comprimate** telmisartan/hidroclorotiazidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Kinzalkomb și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinzalkomb
3. Cum să luați Kinzalkomb
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kinzalkomb
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Kinzalkomb și pentru ce se utilizează**

Kinzalkomb este o asociere a două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească presiunea sanguină. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II, realizând relaxarea vaselor sanguine și micșorând astfel presiunea sângelui.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice, care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce, conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială poate afecta vasele sanguine din câteva organe, ceea ce poate determina uneori infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, nu apar simptome ale hipertensiunii arteriale înainte de apariția afecțiunilor. De aceea este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**Kinzalkomb este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată dacă telmisartanul este administrate singur.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinzalkomb

### Nu luați Kinzalkomb

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Kinzalkomb la începutul sarcinii – vezi secțiunea Sarcina).
- dacă suferiți de o boală gravă a ficatului, cum ar fi colestază sau obstrucție biliară (dificultate a eliminării bilei din ficat și vezica biliară) sau altele.
- dacă aveți o boală renală severă.
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră care nu a reacționat bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare din situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Kinzalkomb.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Kinzalkomb, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/de apă), diete sărace în sare, diaree, vărsături sau hemodializă.
- afecțiuni renale sau transplant de rinichi.
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge într-unul sau în ambii rinichi).
- afecțiuni hepatice.
- probleme cardiace.
- diabet.
- gută.
- concentrații crescute ale aldosteronului (retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar al corpului atacă organismul.
- substanța activă hidroclorotiazida poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome ale unei creșteri a presiunii/tensiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de când luați Kinzalkomb. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina pierderea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul unor anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați Kinzalkomb.

Înainte să luați Kinzalkomb, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Kinzalkomb”.

- dacă luați digoxină.

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea Kinzalkomb nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în acest stadiu al sarcinii..

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în corpul dumneavoastră. Simptomele tipice ale dezechilibrului hidro-electrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și o anormalitate în ritmul bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă observați oricare dintre acestea trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, bășicare) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă veți suferi o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Kinzalkomb.

Kinzalkomb poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Kinzalkomb la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

### **Kinzalkomb împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, luate în același timp cu Kinzalkomb:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie
- medicamente asociate unei concentrații sanguine de potasiu scăzute (hipokaliemie), cum ar fi alte diuretice (comprimate diuretice/”de apă”), laxative ( de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic/antimicotic), carbenoxolonă (folosit în tratamentul ulcerelor bucale), penicilina G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare ce conțin potasiu, inhibitori ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparină sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru a controla ritmul inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mentale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparflxacina, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformina).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.

- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare/miorelaxante, cum este tubocurarina.
- suplimente de calciu și/sau suplimente cu vitamină D.
- medicamente anti-colinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un ajutor /adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.
- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de viruși).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Kinzalkomb” și „Atenționări și precauții”).
- digoxin.

Kinzalkomb poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest lucru, ca de exemplu amețeli, atunci când stați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este nevoie de modificarea dozei celui alt medicament atunci când luați Kinzalkomb.

Efectul Kinzalkomb poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen).

### **Kinzalkomb împreună cu alimente și alcool**

Puteți lua Kinzalkomb cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și / sau crește riscul de a deveni amețit sau de a avea o senzație de leșin.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați Kinzalkomb înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Kinzalkomb. Kinzalkomb nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Kinzalkomb nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane se simt amețite sau obosite în cursul tratamentului cu Kinzalkomb. Dacă vă simțiți amețit sau obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

### **Kinzalkomb conține zahăr din lapte (lactoză) și sorbitol.**

Dacă aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza Kinzalkomb.

## **3 Cum să luați Kinzalkomb**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua Kinzalkomb cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau băutură ne-alcoolică. Este important să luați Kinzalkomb în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi.

### **Dacă luați mai mult Kinzalkomb decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente, cum sunt digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

### **Dacă uitați să luați Kinzalkomb**

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. *Nu* luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:**

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis\*(deseori numit „otrăvirea sângelui”, care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), vezicule și descuamarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) sau cu frecvență necunoscută (necroliză epidermică toxică) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să consulte imediat medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În urma tratamentului cu telmisartan a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu Kinzalkomb.

## **Reacții adverse posibile ale Kinzalkomb:**

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Amețeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, senzație de neliniște, leșin (sincopă), senzație de legănare, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, amețeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Inflamații ale plămînilor (bronșită), activarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic (o afecțiune prin care sistemul imunitar al corpului atacă organismul, care produce dureri articulare, erupții cutanate și febră); iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări vizuale, dificultăți în respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău general (vărsături), inflamații ale stomacului (gastrită), funcție hepatică anormală (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), înroșirea pielii (eritem), reacții alergice cum ar fi mâncărimi sau erupții cutanate tranzitorii, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților, crampe musculare, afecțiuni asemănătoare gripei, durere, scăderea concentrațiilor de sodiu în sânge, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatin-fosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de Kinzalkomb, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

## **Telmisartan**

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creșterea concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinirea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune, tuse.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice, erupție cutanată produsă de medicament), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), artroză, inflamații ale tendoanelor, hemoglobină scăzută (o proteină din sânge), somnolență.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)\*\*

\*Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

\*\*În timpul administrării de telmisartan au fost raportate cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar.

## **Hidroclorotiazidă**

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

Senzație de rău (greață), scăderea valorilor magneziului în sânge.

### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):**

Scăderea numărului plachetelor sanguine, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinetire (mici semne purpurii-roșii pe piele sau la nivelul altor țesuturi, provocate de sângerare), creșterea valorilor calciului în sânge, durere de cap.

### **Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):**

Creșterea pH-ului (dezechilibru acido-bazic) din cauza scăderii valorilor clorului în sânge.

### **Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):**

Inflamații ale glandelor salivare, cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scăderea numărului (sau chiar absența) celulelor sanguine, inclusiv scăderea numărului de celule roșii și albe, reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), scăderea sau pierderea apetitului; neliniște, confuzie ușoară, încrețșarea sau îngălbenirea vederii/xantopsie, scăderea vederii și dureri oculare (semne posibile de miopie acută sau de glaucom acut cu unghi închis), inflamații ale vaselor de sânge (vasculită necrozantă), inflamații ale pancreasului, tulburări gastrice; îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter), sindrom asemănător lupusului (o stare care mimează o afecțiune denumită lupus eritematos, în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul); afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, inflamații ale rinichilor sau insuficiență renală, prezența glucozei în urină (glicozurie), febră; dezechilibre electrolitice, concentrații crescute ale colesterolului în sânge, scăderea volumului sanguin, concentrații crescute ale glucozei în sânge/urină, dificultăți în controlul concentrațiilor de glucoză în sânge/urină la pacienți diagnosticați cu diabet zaharat sau ale grăsimilor în sânge.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Kinzalkomb**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Scoateți comprimatul dumneavoastră de Kinzalkomb din blister numai înainte de a-l lua/înghiți.

Ocazional s-a observat că stratul exterior al ambalajului tip blister se separă de stratul interior între comprimate. Nu trebuie să se întreprindă nimic dacă se întâmplă aceasta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Kinzalkomb**

Substanțele active sunt telmisartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține 40 mg telmisartan și 12,5 mg hidroclortiazidă.

Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă, oxid roșu de fier (E 172), hidroxid de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), sorbitol (E 420)

### **Cum arată Kinzalkomb și conținutul ambalajului**

Kinzalkomb comprimate 40 mg/12,5 mg sunt roșii și albe de formă ovală cu două staturi inscripționate cu codul „H4”.

Kinzalkomb este disponibil în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau în cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 28 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania



Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 Health Care  
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 24 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)1 635-56 30 00

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg comprimate** telmisartan/hidroclorotiazidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Kinzalkomb și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinzalkomb
3. Cum să luați Kinzalkomb
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kinzalkomb
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Kinzalkomb și pentru ce se utilizează**

Kinzalkomb este o asociere a celor două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă, într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale.

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească presiunea sanguină. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II, realizând relaxarea vaselor sanguine și micșorând astfel presiunea sângelui.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice. care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială poate afecta vasele sanguine din câteva organe, ceea ce poate determina uneori infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, nu apar simptome ale hipertensiunii arteriale înainte de apariția afecțiunilor. De aceea este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**Kinzalkomb este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată dacă telmisartanul este administrate singur.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinzalkomb

### Nu luați Kinzalkomb

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Kinzalkomb la începutul sarcinii – vezi secțiunea Sarcina).
- dacă suferiți de o boală gravă a ficatului, cum ar fi colestază sau obstrucție biliară (dificultate a eliminării bilei din ficat și vezica biliară) sau altele.
- dacă aveți o boală renală severă.
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră, care nu a reacționat bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare din situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Kinzalkomb.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Kinzalkomb, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați suferit sau suferiți de una dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza tratamentului diuretic ( comprimate diuretice-de apă), diete sărace în sare, diaree, vărsături sau hemodializă.
- afecțiuni renale sau transplant de rinichi.
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge într-unul sau ambii rinichi).
- afecțiuni hepatice.
- probleme cardiace.
- diabet.
- gută.
- concentrații crescute ale aldosteronului (retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar al corpului atacă organismul.
- substanța activă hidroclorotiazida poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome ale unei creșteri a presiunii/tensiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de când luați Kinzalkomb. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina pierderea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul unor anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați Kinzalkomb.

Înainte să luați Kinzalkomb, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Kinzalkomb”.

- dacă luați digoxină.

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea Kinzalkomb nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în acest stadiu al sarcinii..

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în corpul dumneavoastră. Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și o anormalitate în ritmul bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă observați oricare dintre acestea, trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, bășicare) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă veți suferi o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Kinzalkomb.

Kinzalkomb poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Kinzalkomb la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

### **Kinzalkomb împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, luate în același timp cu Kinzalkomb:

- medicamente care conțin litiu pentru tratamentul unor forme de depresie
- medicamente asociate unei concentrații sanguine de potasiu scăzute (hipokaliemie) cum ar fi alte diuretice (comprimate diuretice/“de apă”), laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic/antimicotic), carbenoxolonă (folosit în tratamentul ulcerelor bucale), penicilina G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare ce conțin potasiu, inhibitori ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparină sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru a controla ritmul inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mentale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparflxacina, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformina).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.

- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare/miorelaxante, cum este tubocurarina.
- suplimente de calciu și/sau suplimente cu vitamină D.
- medicamente anti-colinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un ajutor /adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.
- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de viruși).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Kinzalkomb” și „Atenționări și precauții”).
- digoxin.

Kinzalkomb poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest lucru, ca de exemplu amețeli, atunci când stați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este nevoie de modificarea dozei celui alt medicament atunci când luați Kinzalkomb.

Efectul Kinzalkomb poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen).

### **Kinzalkomb împreună cu alimente și alcool**

Puteți lua Kinzalkomb cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și / sau crește riscul de a deveni amețit sau de a avea o senzație de leșin.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați Kinzalkomb înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Kinzalkomb. Kinzalkomb nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Kinzalkomb nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Unele persoane se simt amețite sau obosite în cursul tratamentului cu Kinzalkomb. Dacă vă simțiți amețit sau obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

### **Kinzalkomb conține zahăr din lapte (lactoză) și sorbitol**

Dacă aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza Kinzalkomb.

### **3. Cum să luați Kinzalkomb**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua Kinzalkomb cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luați Kinzalkomb în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Kinzalkomb decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente, cum sunt digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

#### **Dacă uitați să luați Kinzalkomb**

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. *Nu* luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:**

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis\*(deseori numit „otrăvirea sângelui”, care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), vezicule și descuamarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) sau cu frecvență necunoscută (necroliză epidermică toxică) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să consulte imediat medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În urma tratamentului cu telmisartan a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu Kinzalkomb.

## **Reacții adverse posibile ale Kinzalkomb:**

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Amețeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, senzație de neliniște, leșin (sincopă), senzație de legănare, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, amețeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1.000 utilizatori):

Inflamații ale plămânilor (bronșită), activarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic (o afecțiune prin care sistemul imunitar al corpului atacă organismul, care produce dureri articulare, erupții cutanate și febră); iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări vizuale, dificultăți în respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău general (vărsături), inflamații ale stomacului (gastrită), funcție hepatică anormală (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), înroșirea pielii (eritem), reacții alergice cum ar fi mâncărimi sau erupții cutanate tranzitorii, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților, crampe musculare, afecțiuni asemănătoare gripei, durere, scăderea concentrațiilor de sodiu în sânge, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatin-fosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de Kinzalkomb, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

## **Telmisartan**

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creșterea concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinirea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune, tuse.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice, erupție cutanată produsă de medicament), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), artroză, inflamații ale tendoanelor, hemoglobină scăzută (o proteină din sânge), somnolență.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)\*\*

\*Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

\*\* În timpul administrării de telmisartan au fost raportate cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar. Cu toate acestea, nu s-a stabilit dacă telmisartanul a fost cauza.



## **Hidroclorotiazidă**

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

Senzație de rău (greață), scăderea valorilor magneziului în sânge.

### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):**

Scăderea numărului plachetelor sanguine, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire (mici semne purpurii-roșii pe piele sau la nivelul altor țesuturi, provocate de sângerare), creșterea valorilor calciului în sânge, durere de cap.

### **Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):**

Creșterea pH-ului (dezechilibru acido-bazic) din cauza scăderii valorilor clorului în sânge.

### **Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):**

Inflamații ale glandelor salivare, cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scăderea numărului (sau chiar absența) celulelor sanguine, inclusiv scăderea numărului de celule roșii și albe, reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), scăderea sau pierderea apetitului; neliniște, confuzie ușoară, încrețșarea sau îngălbenirea vederii/xantopsie, scăderea vederii și dureri oculare (semne posibile de miopie acută sau de glaucom acut cu unghi închis), inflamații ale vaselor de sânge (vasculită necrozantă), inflamații ale pancreasului, tulburări gastrice; îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter), sindrom asemănător lupusului (o stare care mimează o afecțiune denumită lupus eritematos, în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul); afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, inflamații ale rinichilor sau insuficiență renală, prezența glucozei în urină (glicozurie), febră; dezechilibre electrolitice, concentrații crescute ale colesterolului în sânge, scăderea volumului sanguin, concentrații crescute ale glucozei în sânge/urină, dificultăți în controlul concentrațiilor de glucoză în sânge/urină la pacienți diagnosticați cu diabet zaharat sau ale grăsimilor în sânge.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Kinzalkomb**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Scoateți comprimatul dumneavoastră de Kinzalkomb din blister numai înainte de a-l lua/înghiți.

Ocazional s-a observat că stratul exterior al ambalajului tip blister se separă de stratul interior între comprimate. Nu trebuie să se întreprindă nimic dacă se întâmplă aceasta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Kinzalkomb**

Substanțele active sunt telmisartanul și hidroclorotizida. Fiecare comprimat conține 80 mg telmisartan și 12,5 mg hidroclortiazidă.

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă, oxid roșu de fier (E 172), hidroxid de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), sorbitol (E 420)

### **Cum arată Kinzalkomb și conținutul ambalajului**

Kinzalkomb comprimate 80 mg/12,5 mg sunt roșii și albe, de formă ovală cu două staturi, inscripționate cu codul „H8”.

Kinzalkomb este disponibil în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau în cutii cu blistere perforate pentru eliberarea uneiunități dozate conținând 28 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 Health Care  
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 24 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)1 635-56 30 00

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Kinzalkomb 80 mg/25 mg comprimate** telmisartan/hidroclorotiazidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Kinzalkomb și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinzalkomb
3. Cum să luați Kinzalkomb
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kinzalkomb
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Kinzalkomb și pentru ce se utilizează**

Kinzalkomb este o asociere a două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă. într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească presiunea sanguină. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II, realizând relaxarea vaselor sanguine și micșorând astfel presiunea sângelui.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice. care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială poate afecta vasele sanguine din câteva organe, ceea ce poate determina uneori infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, nu apar simptome ale hipertensiunii arteriale înainte de apariția afecțiunilor. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**Kinzalkomb este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată de Kinzalkomb 80/12,5 mg sau la adulți care au fost anterior stabiliți cu telmisartan și hidroclorotiazidă administrate separat.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kinzalkomb

### Nu luați Kinzalkomb

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Kinzalkomb la începutul sarcinii – vezi secțiunea Sarcina).
- dacă suferiți de o boală gravă a ficatului cum ar fi colestază sau obstrucție biliară (dificultate a eliminării bilei din ficat și vezica biliară)
- dacă aveți o boală renală severă.
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră, care nu a reacționat bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare din situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Kinzalkomb.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Kinzalkomb, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/de apă), diete sărace în sare, diaree, vărsături sau hemodializă.
- afecțiuni renale sau transplant de rinichi.
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge într-unul sau în ambii rinichi).
- afecțiuni hepatice.
- probleme cardiace.
- diabet.
- gută.
- concentrații crescute ale aldosteronului (retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar al corpului atacă organismul.
- substanța activă hidroclorotiazida poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome ale unei creșteri a presiunii/tensiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de când luați Kinzalkomb. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina pierderea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul unor anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați Kinzalkomb.

Înainte să luați Kinzalkomb, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Kinzalkomb”.

- dacă luați digoxină.

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă.. Administrarea Kinzalkomb nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în acest stadiu al sarcinii.

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în corpul dumneavoastră. Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și o anomalitate în ritmul bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă observați oricare dintre acestea, trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, bășicare) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă veți suferi o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Kinzalkomb.

Kinzalkomb poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Kinzalkomb la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

### **Kinzalkomb împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, luate în același timp cu Kinzalkomb:

- medicamente care conțin litium pentru tratamentul unor forme de depresie
- medicamente asociate unei concentrații sanguine de potasiu scăzute (hipokaliemia) cum ar fi alte diuretice (comprimate diuretice/“de apă”), laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic/antimicotic), carbenoxolonă (folosit în tratamentul ulcerelor bucale), penicilina G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare ce conțin potasiu, inhibitori ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparină sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru a controla ritmul inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mentale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparfloraxina, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformina).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.

- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare/miorelaxante, cum este tubocurarina.
- suplimente de calciu și/sau suplimente cu vitamină D.
- medicamente anti-colinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un ajutor /adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.
- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de viruși).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Kinzalkomb” și „Atenționări și precauții”).
- digoxin.

Kinzalkomb poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest lucru, ca de exemplu amețeli, atunci când stați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este nevoie de modificarea doza celui alt medicament atunci când luați Kinzalkomb.

Efectul Kinzalkomb poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen).

### **Kinzalkomb împreună cu alimente și alcool**

Puteți lua Kinzalkomb cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și / sau crește riscul de a deveni amețit sau de a avea o senzație de leșin.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați Kinzalkomb înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Kinzalkomb. Kinzalkomb nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Kinzalkomb nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Unele persoane se simt amețite sau obosite în cursul tratamentului cu Kinzalkomb. Dacă vă simțiți amețit sau obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.



### **Kinzalkomb conține zahăr din lapte (lactoză) și sorbitol.**

Dacă aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza Kinzalkomb.

### **3. Cum să luați Kinzalkomb**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua Kinzalkomb cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luați Kinzalkomb în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Kinzalkomb decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente, cum sunt digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

#### **Dacă uitați să luați Kinzalkomb**

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. *Nu* luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:**

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis\*(deseori numit „otrăvirea sângelui”, care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), vezicule și descuamarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) sau cu frecvență necunoscută (necroliză epidermică toxică) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să consulte imediat medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În urma tratamentului cu telmisartan a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu Kinzalkomb.

## **Reacții adverse posibile ale Kinzalkomb:**

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Amețeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, senzație de neliniște, leșin (sincopă), senzație de legănare, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, amețeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Inflamații ale plămînilor (bronșită), activarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic (o afecțiune prin care sistemul imunitar al corpului atacă organismul, care produce dureri articulare, erupții cutanate și febră); iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări vizuale, dificultăți în respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău general (vărsături), inflamații ale stomacului (gastrită), funcție hepatică anormală (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), înroșirea pielii (eritem), reacții alergice cum ar fi mâncărimi sau erupții cutanate tranzitorii, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților, crampe musculare, afecțiuni asemănătoare gripei, durere, scăderea concentrațiilor de sodiu în sânge, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatin-fosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de Kinzalkomb, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

## **Telmisartan**

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creșterea concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinirea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune, tuse.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice, erupție cutanată produsă de medicament), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), artroză, inflamații ale tendoanelor, hemoglobină scăzută (o proteină din sânge), somnolență.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)\*\*

\*Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

\*\* În timpul administrării de telmisartan au fost raportate cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar. Cu toate acestea, nu s-a stabilit dacă telmisartanul a fost cauza.

## **Hidroclorotiazidă**

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

Senzație de rău (greață), scăderea valorilor magneziului în sânge.

### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):**

Scăderea numărului plachetelor sanguine, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare sau învinețire (mici semne purpurii-roșii pe piele sau la nivelul altor țesuturi, provocate de sângerare), creșterea valorilor calciului în sânge, durere de cap.

### **Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):**

Creșterea pH-ului (dezechilibru acido-bazic) din cauza scăderii valorilor clorului în sânge.

### **Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):**

Inflamații ale glandelor salivare, cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scăderea numărului (sau chiar absența) celulelor sanguine, inclusiv scăderea numărului de celule roșii și albe, reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), scăderea sau pierderea apetitului; neliniște, confuzie ușoară, încrețșarea sau îngălbenirea vederii/xantopsie, scăderea vederii și dureri oculare (semne posibile de miopie acută sau de glaucom acut cu unghi închis), inflamații ale vaselor de sânge (vasculită necrozantă), inflamații ale pancreasului, tulburări gastrice; îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter), sindrom asemănător lupusului (o stare care mimează o afecțiune denumită lupus eritematos, în care sistemul imunitar al corpului atacă organismul); afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, inflamații ale rinichilor sau insuficiență renală, prezența glucozei în urină (glicozurie), febră; dezechilibre electrolitice, concentrații crescute ale colesterolului în sânge, scăderea volumului sanguin, concentrații crescute ale glucozei în sânge/urină, dificultăți în controlul concentrațiilor de glucoză în sânge/urină la pacienți diagnosticați cu diabet zaharat sau ale grăsimilor în sânge.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Kinzalkomb**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Scoateți comprimatul dumneavoastră de Kinzalkomb din blister numai înainte de a-l lua/înghiți.

Ocazional s-a observat că stratul exterior al ambalajului tip blister se separă de stratul interior între comprimate. Nu trebuie să se întreprindă nimic dacă se întâmplă aceasta.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Kinzalkomb**

Substanțele active sunt telmisartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține 80 mg telmisartan și 25 mg hidroclorotiazidă.

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă oxid roșu de fier (E 172), hidroxid de sodiu, amidonglicolat de sodiu (tip A), sorbitol (E 420)

### **Cum arată Kinzalkomb și conținutul ambalajului**

Kinzalkomb comprimate 80 mg/25 mg sunt galbene și albe, de formă ovală cu două staturi inscripționate cu codul „H9”.

Kinzalkomb este disponibil în cutii cu blistere conținând 14, 28, 56 sau 98 comprimate sau în cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 28 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 Health Care  
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 24 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)1 635-56 30 00

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.