

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene telmisartan 40 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Eccipienti con effetti noti

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 112 mg di lattosio monoidrato equivalente a 107 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa contiene 169 mg di sorbitolo (E420).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 112 mg di lattosio monoidrato equivalente a 107 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa contiene 338 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse

Compressa rossa e bianca da 5,2 mm di forma oblunga a due strati con impresso il codice 'H4'.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse

Compressa rossa e bianca da 6,2 mm di forma oblunga a due strati, con impresso il codice 'H8'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Kinzalkomb, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide (HCTZ) e 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'associazione a dose fissa dovrebbe essere assunta da quei pazienti in cui la pressione arteriosa desiderata non è adeguatamente controllata da telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei singoli componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Kinzalmono 40 mg
- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Kinzalmono 80 mg

Anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale

L'esperienza nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata è limitata ma non ha indicato effetti renali indesiderati e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose. Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). A causa dell'idroclorotiazide contenuta nel medicinale, la combinazione a dose fissa è controindicata nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.3). Il telmisartan non viene eliminato dal sangue per emofiltrazione e non è dializzabile.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata Kinzalkomb deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan, la dose non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno. La combinazione a dose fissa è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3). I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kinzalkomb non sono state stabilite nei pazienti di età inferiore a 18 anni. L'uso di Kinzalkomb non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Le compresse di Kinzalkomb sono per somministrazione orale, singola giornaliera e devono essere degluite intere con del liquido. Kinzalkomb può essere assunto con o senza cibo.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Le compresse di Kinzalkomb devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (l'HCTZ è una sostanza sulfonamide derivata).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Grave compromissione epatica.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di telmisartan/HCTZ con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento

antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARBII. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBII deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Compromissione epatica

Telmisartan/HCTZ non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, patologie ostruttive dei dotti biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, telmisartan/HCTZ deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido o dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di telmisartan/HCTZ in pazienti con insufficienza epatica.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un farmaco che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto di rene

Telmisartan/HCTZ non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan/HCTZ in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con telmisartan/HCTZ in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici. Telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

Pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni, soprattutto deplezione di sodio e/o ipovolemia, devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Kinzalkomb.

Con l'uso di HCTZ sono stati osservati casi isolati di iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia).

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplica blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplica blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di telmisartan/HCTZ non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici, il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta nel medicinale, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza delle fauci, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

- Ipokaliemia

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto nel medicinale, può verificarsi iperpotassemia. Sebbene non sia stata documentata iperpotassemia clinicamente significativa associata all'uso di telmisartan/HCTZ, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con telmisartan/HCTZ (vedere paragrafo 4.5).

- Alcalosi ipocloremica

La carenza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione di diuretici tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

- Ipomagneemia

I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagneemia (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Come tutti gli altri bloccanti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza bianca, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di ipertesi di colore.

Cardiopatía ischemica

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatía ischemica o malattia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto miocardico o ictus.

Generale

Reazioni di ipersensibilità all'HCTZ possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi.

Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa l'HCTZ, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Effusione coroidale, miopia e glaucoma ad angolo chiuso acuto

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione dei trattamenti medici o chirurgici immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di HCTZ assunta (vedere paragrafo 4.8). L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Kinzalkomb deve essere interrotto e deve essere

somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Lattosio

Ogni compressa contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di telmisartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

Sorbitolo

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse contiene 169 mg di sodio per compressa.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse contiene 338 mg di sorbitolo per compressa. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (incluso telmisartan/HCTZ). La co-somministrazione di litio e telmisartan/HCTZ non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipopotassiemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati)

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione HCTZ-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'HCTZ sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, vi è un aumentato rischio di insufficienza renale funzionale acuta, in particolare con l'uso di dosi elevate di mezzi di contrasto iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione del mezzo iodato.

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica)

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione HCTZ-telmisartan, si raccomanda di monitorizzare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando telmisartan/HCTZ è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, cyamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloracina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale

Ipototassiemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata all'HCTZ.

Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'HCTZ è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato dall'HCTZ.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'HCTZ può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati e la dose dello stesso aggiustata di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden) possono incrementare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofene, amifostina.

Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ARBII è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di telmisartan/HCTZ in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARBII. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBII deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ARBII durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ARBII dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ARBII devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con l'HCTZ in gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'HCTZ, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di telmisartan/HCTZ durante l'allattamento, telmisartan/HCTZ non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di telmisartan/HCTZ durante l'allattamento non è raccomandato. Se telmisartan/HCTZ viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità nell'essere umano con l'associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di telmisartan e HCTZ sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kinzalkomb può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di una terapia antipertensiva come telmisartan/HCTZ potrebbero occasionalmente verificarsi capogiri, sincope o vertigini.

Se manifestano questi eventi avversi, i pazienti devono evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan/HCTZ è risultata paragonabile a quella riportata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1.471 pazienti randomizzati per ricevere telmisartan e HCTZ (835) o telmisartan in monoterapia (636). Non è stata stabilita una relazione tra le reazioni avverse e la dose e il genere, l'età o l'etnia dei pazienti.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartan e HCTZ che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con telmisartan/HCTZ.

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse anche per Kinzalkomb, pur non essendo state osservate negli studi clinici con questo medicinale.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Idroclorotiazide
Infezioni ed infestazioni	Sepsi anche con esito fatale		raro ²	
	Bronchite	raro		
	Faringite	raro		
	Sinusite	raro		
	Infezione del tratto respiratorio superiore		non comune	
	Infezione delle vie urinarie		non comune	
	Cistite		non comune	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Cancro della pelle non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			non nota ²
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		non comune	
	Eosinofilia		raro	
	Trombocitopenia		raro	raro
	Porpora trombocitopenica			raro
	Anemia aplastica			non nota
	Anemia emolitica			molto raro
	Insufficienza midollare			molto raro
	Leucopenia			molto raro
	Agranulocitosi			molto raro
	Reazione anafilattica		raro	

Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità		raro	molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	non comune		molto comune
	Iperuricemia	raro		comune
	Iponatremia	raro	raro	comune
	Iperkaliemia		non comune	
	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)		raro	
	Ipomagnesemia			comune
	Ipercalcemia			raro
	Alcalosi ipocloremica			molto raro
	Appetito ridotto			comune
	Iperlipidemia			molto comune
	Iperglicemia			raro
	Diabete mellito non adeguatamente controllato			raro
Disturbi psichiatrici	Ansia	non comune	raro	
	Depressione	raro	non comune	raro
	Insonnia	raro	non comune	
	Disturbi del sonno	raro		raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	comune		raro
	Sincope	non comune	non comune	
	Parestesia	non comune		raro
	Sonnolenza		raro	
	Cefalea			raro
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione	raro	raro	raro
	Visione offuscata	raro		
	Glaucoma acuto ad angolo chiuso			non nota
	Effusione coroidale			non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	non comune	non comune	
Patologie cardiache	Tachicardia	non comune	raro	
	Aritmia	non comune		raro
	Bradicardia		non comune	
Patologie vascolari	Ipotensione	non comune	non comune	
	Ipotensione ortostatica	non comune	non comune	comune
	Vasculite necrotizzante			molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	non comune	non comune	
	Distress respiratorio	raro		molto raro
	Polmonite	raro		molto raro
	Edema polmonare	raro		molto raro
	Tosse		non comune	

	Malattia polmonare interstiziale		molto raro ^{1,2}	
	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)			molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea	non comune	non comune	comune
	Bocca secca	non comune	raro	
	Flatulenza	non comune	non comune	
	Dolore addominale	raro	non comune	
	Stipsi	raro		raro
	Dispepsia	raro	non comune	
	Vomito	raro	non comune	comune
	Gastrite	raro		
	Fastidio addominale		raro	raro
	Nausea			comune
	Pancreatite			molto raro
Patologie epatobiliari	Funzione epatica anormale/patologia epatica	raro ²	raro ²	
	Ittero			raro
	Colestasi			raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema (anche con esito fatale)	raro	raro	
	Eritema	raro	raro	
	Prurito	raro	non comune	
	Eruzione cutanea	raro	non comune	comune
	Iperidrosi	raro	non comune	
	Orticaria	raro	raro	comune
	Eczema		raro	
	Eruzione da farmaci		raro	
	Eruzione cutanea tossica		raro	
	Sindrome simil-lupoide			molto raro
	Reazione di fotosensibilità			raro
	Necrolisi epidermica tossica			molto raro
	Eritema multiforme			non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	non comune	non comune	
	Spasmi muscolari (crampi alla gamba)	non comune	non comune	non nota
	Mialgia	non comune	non comune	
	Artralgia	raro	raro	
	Dolore agli arti (dolore alla gamba)	raro	raro	
	Dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)		raro	

	Lupus eritematoso sistemico	raro ¹		molto raro
Patologie renali e urinarie	Compromissione renale		non comune	non nota
	Insufficienza renale acuta		non comune	non comune
	Glicosuria			raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	non comune		comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazioni	Dolore toracico	non comune	non comune	
	Malattia simil-influenzale	raro	raro	
	Dolore	raro		
	Astenia (debolezza)		non comune	non nota
	Piressia			non nota
Esami diagnostici	Acido urico ematico aumentato	non comune	raro	
	Creatinina ematica aumentata	raro	non comune	
	Creatina fosfochinasi ematica aumentata	raro	raro	
	Enzimi epatici aumentati	raro	raro	
	Emoglobina diminuita		raro	

¹ Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione.

² Vedere i sottoparagrafi seguenti per maggiori informazioni.

^a Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan (41,4%) è stata solitamente paragonabile a quella riportata con il placebo (43,9%) nel corso di studi controllati con placebo. Le reazioni avverse elencate sopra sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di età pari o superiore a 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata/disturbo epatico registrati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Sepsi

Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo. L'evento potrebbe essere un risultato casuale o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere paragrafo 5.1).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Angioedema intestinale

Sono stati riportati casi di angioedema intestinale dopo l'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. Non è stata stabilita la quantità di HCTZ che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'HCTZ è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Trattamento

Telmisartan non viene rimosso dall'emofiltrazione e non è dializzabile. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII) e diuretici, codice ATC: C09DA07.

Kinzalkomb è un'associazione di un bloccante del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia. Kinzalkomb, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un bloccante recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) attivo per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂

e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinasasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Pertanto non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'effetto diuretico dell'HCTZ riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'HCTZ l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Effetti farmacodinamici

Trattamento dell'ipertensione essenziale

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dal monitoraggio dinamico della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo una dose da 40 mg o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento nell'arco di un periodo di diversi giorni, senza evidenza di effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan rispetto a quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due medicinali.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25.620 pazienti di età pari o superiore a 55 anni con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad un'evidenza di danno degli organi bersaglio (per es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) o l'associazione di telmisartan 80 mg e ramipril 10 mg (n = 8.502) e seguiti per un periodo di osservazione medio di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nel gruppo telmisartan (16,7%) e nel gruppo ramipril (16,5%). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato 1,01 (IC 97,5% 0,93-1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dell'11,6% e dell'11,8% nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril rispettivamente.

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (non inferiorità) = 0,0004], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), che aveva valutato l'effetto di ramipril verso placebo.

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-I, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg (n = 2954) o placebo (n = 2.972), entrambi somministrati in aggiunta ad una terapia standard. La durata media del follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7% nel gruppo di telmisartan e 17,0% nel gruppo del placebo con un hazard ratio di 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. E' stato evidenziato un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composito secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,87 (IC 95% 0,76-1,00, p = 0,048)]. Non vi è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, IC 95% 0,85-1,24).

Nei pazienti trattati con telmisartan sono stati riportati meno frequentemente tosse e angioedema rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto alcun beneficio rispetto a ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità CV e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, vi è stata un'incidenza significativamente superiore di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio trattato con l'associazione. Pertanto l'utilizzo di un'associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) nei pazienti di età pari o superiore a 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% vs 0,49% [RR 1,43 (intervallo di confidenza al 95% 1,00-2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervallo di confidenza al 95% 1,14-3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan potrebbe essere un risultato casuale o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un bloccante del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno degli organi bersaglio. Per informazioni più dettagliate vedere sopra alla voce "Prevenzione cardiovascolare".

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno

renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di esiti avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'HCTZ riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Gli effetti della associazione fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kinzalkomb in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di HCTZ e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento

Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) compresa tra il 6% con una dose di 40 mg e il 19% circa con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale dell'associazione a dose fissa le concentrazioni massime di HCTZ sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di HCTZ la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

Distribuzione

Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tissutale.

Idroclorotiazide si lega per il 64% alle proteine plasmatiche e il suo volume apparente di distribuzione è $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotrasformazione

Telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione che forma un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ^{14}C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con ^{14}C la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata > 20 ore.

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Linearità/Non linearità

Telmisartan: La farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C_{\max} e AUC) all'aumentare delle dosi. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

Farmacocinetica in specifiche popolazioni

Anziani

La farmacocinetica di telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto a quelli più giovani.

Genere

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di HCTZ sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Compromissione renale

In pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche nei soggetti con insufficienza renale, e non può essere eliminato con la dialisi. L'emivita di eliminazione non varia nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'HCTZ è ridotta. In uno studio condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'HCTZ era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed HCTZ in ratti e cani normotesi, dosi tali da determinare un'esposizione paragonabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con ACE inibitori e bloccanti dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi salini orali e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan. Non è stato osservato alcun effetto di telmisartan sulla fertilità maschile o femminile.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Con telmisartan non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con HCTZ hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali.

Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone (K25)
Ferro ossido rosso (E172)
Sodio idrossido
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Sorbitolo (E420).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al o PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister contiene 7 o 10 compresse.

Confezioni:

- Blister con 14, 28, 56 o 98 compresse o
- Blister divisibile per dose unitaria con 28 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Kinzalkomb deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle caratteristiche igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione. Occasionalmente è stato osservato che lo strato esterno del blister può separarsi dallo strato interno tra gli alveoli. Se ciò si verificasse, non è necessario prendere alcuna precauzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Aprile 2002
Data del rinnovo più recente: 23 Aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 80 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 25 mg.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 99 mg di lattosio monoidrato equivalente a 94 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa contiene 338 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa gialla e bianca da 6,2 mm di forma oblunga con impresso il codice 'H9'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Kinzalkomb, associazione a dose fissa, (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide (HCTZ)) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) o negli adulti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e HCTZ somministrati singolarmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'associazione a dose fissa dovrebbe essere assunta da quei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei singoli componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e HCTZ somministrati singolarmente.

Kinzalkomb è anche disponibile al dosaggio 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

Anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale

L'esperienza nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata è limitata ma non ha indicato effetti renali indesiderati e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose. Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). A causa dell'idroclorotiazide

contenuta nel medicinale, la combinazione a dose fissa è controindicata nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.3). Il telmisartan non viene eliminato dal sangue per emofiltrazione e non è dializzabile.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata Kinzalkomb deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan, la dose non deve essere maggiore di Kinzalkomb 40 mg una volta al giorno. La combinazione a dose fissa è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3). I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kinzalkomb non sono state stabilite nei pazienti di età inferiore a 18 anni. L'uso di Kinzalkomb non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Le compresse di Kinzalkomb sono per somministrazione orale, singola giornaliera e devono essere ingerite intere con del liquido. Kinzalkomb può essere assunto con o senza cibo.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Le compresse di Kinzalkomb devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (l'HCTZ è una sostanza sulfonamide derivata).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Grave compromissione epatica.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di telmisartan/HCTZ con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARBII. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBII deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Compromissione epatica

Telmisartan/HCTZ non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, patologie ostruttive dei dotti biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, telmisartan/HCTZ deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido o dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di telmisartan/HCTZ in pazienti con insufficienza epatica.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un farmaco che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto di rene

Telmisartan/HCTZ non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan/HCTZ in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con telmisartan/HCTZ in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici. Telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

Pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni, soprattutto deplezione di sodio e/o ipovolemia, devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Kinzalkomb.

Con l'uso di HCTZ sono stati osservati casi isolati di iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di telmisartan/HCTZ non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici, il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta nel medicinale, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza delle fauci, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

- Ipokaliemia

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto nel medicinale, può verificarsi iperpotassemia. Sebbene non sia stata documentata iperpotassemia clinicamente significativa associata all'uso di telmisartan/HCTZ, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con telmisartan/HCTZ (vedere paragrafo 4.5).

- Alcalosi ipocloremica

La carenza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione di diuretici tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

- Ipomagneemia

I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagneemia (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Come tutti gli altri bloccanti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza bianca, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di ipertesi di colore.

Cardiopatía ischemica

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatía ischemica o malattia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto miocardico o ictus.

Generale

Reazioni di ipersensibilità all'HCTZ possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi.

Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa l'HCTZ, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Effusione coroidale, miopia e glaucoma ad angolo chiuso acuto

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione dei trattamenti medici o chirurgici immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di HCTZ assunta (vedere paragrafo 4.8). L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Kinzalkomb deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di telmisartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

Lattosio

Ogni compressa contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sorbitolo

Kinzalkomb 80 mg/25 mg compresse contiene 338 mg di sorbitolo per compressa. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (incluso telmisartan/HCTZ). La co-somministrazione di litio e telmisartan/HCTZ non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati)

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione HCTZ-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'HCTZ sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, vi è un aumentato rischio di insufficienza renale funzionale acuta, in particolare con l'uso di dosi elevate di mezzi di contrasto iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione del mezzo iodato.

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica)

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione HCTZ-telmisartan, si raccomanda di monitorizzare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando telmisartan/HCTZ è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, cymemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata all'HCTZ.

Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'HCTZ è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato dall'HCTZ.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfopirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'HCTZ può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfopirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati e la dose dello stesso aggiustata di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden) possono incrementare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofene, amifostina.

Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ARBII è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di telmisartan/HCTZ in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARBII. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBII deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ARBII durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ARBII dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ARBII devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con l'HCTZ in gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'HCTZ, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può

compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di telmisartan/HCTZ durante l'allattamento, telmisartan/HCTZ non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di telmisartan/HCTZ durante l'allattamento non è raccomandato. Se telmisartan/HCTZ viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità nell'essere umano con l'associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di telmisartan e HCTZ sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kinzalkomb può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di una terapia antipertensiva come telmisartan/HCTZ potrebbero occasionalmente verificarsi capogiri, sincope o vertigini.

Se manifestano questi eventi avversi, i pazienti devono evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

L'incidenza complessiva ed il quadro delle reazioni avverse riportate con Kinzalkomb 80 mg/25 mg sono risultati paragonabili con quelli riportati con Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Non è stata stabilita una correlazione tra la dose e le reazioni avverse né tra queste e il sesso, l'età o l'etnia dei pazienti.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartan e HCTZ che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con telmisartan/HCTZ. Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse anche di Kinzalkomb, pur non essendo state osservate negli studi clinici con questo medicinale.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Idroclorotiazide
Infezioni ed infestazioni	Sepsi anche con esito fatale		raro ²	
	Bronchite	raro		
	Faringite	raro		
	Sinusite	raro		
	Infezione delle vie respiratorie superiori		non comune	
	Infezione delle vie urinarie		non comune	
	Cistite		non comune	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Cancro della pelle non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			non nota ²
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		non comune	
	Eosinofilia		raro	
	Trombocitopenia		raro	raro
	Porpora trombocitopenica			raro
	Anemia aplastica			non nota
	Anemia emolitica			molto raro
	Insufficienza midollare			molto raro
	Leucopenia			molto raro
	Agranulocitosi			molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica		raro	
	Ipersensibilità		raro	molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	non comune		molto comune
	Iperuricemia	raro		comune
	Iponatremia	raro	raro	comune
	Iperkaliemia		non comune	
	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)		raro	
	Ipomagnesemia			comune
	Ipercalcemia			raro

	Alcalosi ipocloremica			molto raro
	Appetito ridotto			comune
	Iperlipidemia			molto comune
	Iperglicemia			raro
	Diabete mellito non adeguatamente controllato			raro
Disturbi psichiatrici	Ansia	non comune	raro	
	Depressione	raro	non comune	raro
	Insonnia	raro	non comune	
	Disturbi del sonno	raro		raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	comune		raro
	Sincope	non comune	non comune	
	Parestesia	non comune		raro
	Sonnolenza		raro	
	Cefalea			raro
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione	raro	raro	raro
	Visione offuscata	raro		
	Glaucoma acuto ad angolo chiuso			non nota
	Effusione coroidale			non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	non comune	non comune	
Patologie cardiache	Tachicardia	non comune	raro	
	Aritmia	non comune		raro
	Bradicardia		non comune	
Patologie vascolari	Ipotensione	non comune	non comune	
	Ipotensione ortostatica	non comune	non comune	comune
	Vasculite necrotizzante			molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	non comune	non comune	
	Distress respiratorio	raro		molto raro
	Polmonite	raro		molto raro
	Edema polmonare	raro		molto raro
	Tosse		non comune	
	Malattia polmonare interstiziale		molto raro ^{1,2}	
	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)			molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea	non comune	non comune	comune
	Bocca secca	non comune	raro	
	Flatulenza	non comune	non comune	
	Dolore addominale	raro	non comune	
	Stipsi	raro		raro

	Dispepsia	raro	non comune	
	Vomito	raro	non comune	comune
	Gastrite	raro		
	Fastidio addominale		raro	raro
	Nausea			comune
	Pancreatite			molto raro
Patologie epatobiliari	Funzione epatica anormale/patologia epatica	raro ²	raro ²	
	Ittero			raro
	Colestasi			raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema (anche con esito fatale)	raro	raro	
	Eritema	raro	raro	
	Prurito	raro	non comune	
	Eruzione cutanea	raro	non comune	comune
	Iperidrosi	raro	non comune	
	Orticaria	raro	raro	comune
	Eczema		raro	
	Eruzione da farmaci		raro	
	Eruzione cutanea tossica		raro	
	Sindrome simil-lupoide			molto raro
	Reazione di fotosensibilità			raro
	Necrolisi epidermica tossica			molto raro
	Eritema multiforme			non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	non comune	non comune	
	Spasmi muscolari (crampi alla gamba)	non comune	non comune	non nota
	Mialgia	non comune	non comune	
	Artralgia	raro	raro	
	Dolore agli arti (dolore alla gamba)	raro	raro	
	Dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)		raro	
	Lupus eritematoso sistemico	raro ¹		molto raro
Patologie renali e urinarie	Compromissione renale		non comune	non nota
	Insufficienza renale acuta		non comune	non comune
	Glicosuria			raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	non comune		comune
	Dolore toracico	non comune	non comune	

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazioni	Malattia simil-influenzale	raro	raro	
	Dolore	raro		
	Astenia (debolezza)		non comune	non nota
	Piressia			non nota
Esami diagnostici	Acido urico ematico aumentato	non comune	raro	
	Creatinina ematica aumentata	raro	non comune	
	Creatina fosfochinasi ematica aumentata	raro	raro	
	Enzimi epatici aumentati	raro	raro	
	Emoglobina diminuita		raro	

¹ Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione.

² Vedere i sottoparagrafi seguenti per maggiori informazioni.

^a Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan (41,4%) è stata solitamente paragonabile a quella riportata con il placebo (43,9%) nel corso di studi controllati con placebo. Le reazioni avverse elencate sopra sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di età pari o superiore a 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata/disturbo epatico registrati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Sepsi

Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo. L'evento potrebbe essere un risultato casuale o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere paragrafo 5.1).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Angioedema intestinale

Sono stati riportati casi di angioedema intestinale dopo l'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. Non è stata stabilita la quantità dell'HCTZ che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'HCTZ è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Trattamento

Telmisartan non viene rimosso dall'emofiltrazione e non è dializzabile. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBII) e diuretici, codice ATC: C09DA07.

Kinzalkomb è un'associazione di un bloccante del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia. Kinzalkomb, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un bloccante recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) attivo per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Pertanto non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'effetto diuretico dell'HCTZ riduce il volume

plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'HCTZ, l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Effetti farmacodinamici

Trattamento dell'ipertensione essenziale

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antiipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dal monitoraggio dinamico della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo una dose da 40 mg o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antiipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antiipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n=687 pazienti valutati per l'efficacia) effettuato in soggetti non rispondenti all'associazione 80 mg/12,5 mg, è stato dimostrato un effetto aggiuntivo di riduzione della pressione con l'associazione 80 mg/25 mg rispetto al trattamento continuato con l'associazione 80 mg/12,5 mg, pari a 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) (variazioni medie rispetto ai valori basali). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente calata (riduzione totale di 11,5/9,9 mm Hg (PAS/PAD)).

In un'analisi combinata di due studi clinici simili della durata di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo verso valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n = 2.121 pazienti valutati per efficacia) è stato dimostrato un effetto di riduzione della pressione significativamente maggiore di 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) (differenza nelle variazioni medie rispetto ai valori basali, rispettivamente) in favore dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg.

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento nell'arco di un periodo di diversi giorni, senza evidenza di effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan rispetto a quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due medicinali.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25.620 pazienti di età pari o superiore a 55 anni con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad un'evidenza di danno degli organi bersaglio (per es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) o l'associazione di telmisartan 80 mg e ramipril 10 mg (n = 8.502) e seguiti per un periodo di osservazione medio di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nel gruppo telmisartan (16,7%) e nel gruppo ramipril (16,5%). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato 1,01 (IC 97,5% 0,93-1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dell'11,6% e dell'11,8% nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril rispettivamente.

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (non inferiorità) = 0,0004], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), che aveva valutato l'effetto di ramipril verso placebo.

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-I, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg ($n = 2.954$) o placebo ($n = 2.972$), entrambi somministrati in aggiunta ad una terapia standard. La durata media del follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7% nel gruppo di telmisartan e 17,0% nel gruppo del placebo con un hazard ratio di 0,92 (95% CI 0,81-1,05, $p = 0,22$)]. È stato evidenziato un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composito secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,87 (IC 95% 0,76-1,00, $p = 0,048$)]. Non vi è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, IC 95% 0,85-1,24).

Nei pazienti trattati con telmisartan sono stati riportati meno frequentemente tosse e angioedema rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto alcun beneficio rispetto a ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità CV e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, vi è stata un'incidenza significativamente superiore di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio trattato con l'associazione. Pertanto l'utilizzo di un'associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di età pari o superiore a 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% vs 0,49% [RR 1,43 (intervallo di confidenza al 95% 1,00-2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervallo di confidenza al 95% 1,14-3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan potrebbe essere un risultato casuale o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un bloccante del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno degli organi bersaglio. Per informazioni più dettagliate vedere sopra alla voce "Prevenzione cardiovascolare".

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli

altri ACE-inibitori e per i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di esiti avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'HCTZ riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Gli effetti dell'associazione fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

Cancro della pelle non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kinzalkomb in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di HCTZ e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento

Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) compresa tra il 6% con una dose di 40 mg e il 19% circa con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale dell'associazione a dose fissa le concentrazioni massime di HCTZ sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di HCTZ la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

Distribuzione

Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tessutale.

Idroclorotiazide si lega per il 64% alle proteine plasmatiche e il suo volume apparente di distribuzione è $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotrasformazione

Telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione che forma un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ^{14}C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con ^{14}C la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata > 20 ore.

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Linearità/Non linearità

Telmisartan: La farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C_{\max} e AUC) all'aumentare delle dosi. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

Farmacocinetica in specifiche popolazioni

Anziani

La farmacocinetica di telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto a quelli più giovani.

Genere

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di HCTZ sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Compromissione renale

In pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche nei soggetti con insufficienza renale, e non può essere eliminato con la dialisi. L'emivita di eliminazione non varia nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'HCTZ è ridotta. In uno studio condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'HCTZ era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa 80 mg/25 mg. Precedenti studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed HCTZ in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione paragonabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con ACE inibitori e bloccanti dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi salini orali e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan. Non è stato osservato alcun effetto di telmisartan sulla fertilità maschile o femminile.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Con telmisartan non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con HCTZ hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali.

Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone (K25)
Ferro ossido giallo (E172)
Sodio idrossido
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Sorbitolo (E420).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al o PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister contiene 7 o 10 compresse.

Confezioni:

- Blister con 14, 28, 56 o 98 compresse o
- Blister divisibile per dose unitaria con 28 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Kinzalkomb deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle caratteristiche igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione. Occasionalmente è stato osservato che lo strato esterno del blister può separarsi dallo strato interno tra gli alveoli. Se ciò si verificasse, non è necessario prendere alcuna precauzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/214/011-015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Aprile 2002
Data del rinnovo più recente: 23 Aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato con cadenza triennale.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 40 mg telmisartan e 12,5 mg idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
56 compresse
98 compresse
28 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister divisibile per dose unitaria (confezione da 28 x 1 compresse) o ogni altro blister che non contenga 7 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 12,5 mg idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
56 compresse
98 compresse
28 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister divisibile per dose unitaria (confezione da 28 x 1 compresse) o ogni altro blister che non contenga 7 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 80 mg/25 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 25 mg idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
56 compresse
98 compresse
28 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister da 7 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Kinzalkomb 80 mg/25 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister divisibile per dose unitaria (confezione da 28 x1 compresse) o ogni altro blister che non contenga 7 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kinzalkomb 80 mg/25 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg compresse telmisartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kinzalkomb e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kinzalkomb
3. Come prendere Kinzalkomb
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kinzalkomb
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kinzalkomb e a cosa serve

Kinzalkomb è un'associazione dei due principi attivi, telmisartan e idroclorotiazide in un'unica compressa. Ognuna di queste sostanze facilita il controllo di una elevata pressione del sangue.

- telmisartan appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come bloccanti del recettore dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza presente nel corpo che provoca la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II, causando il rilasciamento dei vasi sanguigni e riducendo così la pressione sanguigna.
- idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come diuretici tiazidici che provocano un aumento del flusso di urina, contribuendo così alla riduzione della pressione sanguigna.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi ciò può talvolta causare infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media.

Kinzalkomb è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata (ipertensione essenziale) in adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da telmisartan utilizzato singolarmente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Kinzalkomb

Non prenda Kinzalkomb

- se è allergico a telmisartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a idroclorotiazide o ad ogni altro medicinale derivato dalla sulfonamide.
- se è in gravidanza da più di 3 mesi (è meglio evitare di prendere Kinzalkomb anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo gravidanza).

- se soffre di gravi problemi al fegato quali colestasi o un'ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea) o qualsiasi altra malattia del fegato grave.
- se ha malattie renali gravi o anuria (meno di 100 ml di urina al giorno).
- se il medico determina che nel suo sangue i livelli di potassio sono bassi o i livelli di calcio sono alti e non migliorano a seguito di un trattamento.
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di prendere Kinzalkomb.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Kinzalkomb se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di liquidi) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (diuretici), dieta povera di sali, diarrea, vomito o emofiltrazione.
- Malattia renale o trapianto di rene.
- Stenosi della arteria renale (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Diabete.
- Gotta.
- Aumento dei livelli di aldosterone (ritenzione di liquidi e di sale nel corpo con squilibrio di diversi elettroliti nel sangue).
- Lupus eritematoso sistemico (chiamato anche "lupus" o "LES") una malattia a causa della quale il sistema immunitario dell'organismo attacca l'organismo stesso.
- Il principio attivo idroclorotiazide può causare una reazione non comune, con conseguenti diminuzione della vista e dolore agli occhi. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nel suo occhio e possono verificarsi da ore a settimane dopo aver assunto Kinzalkomb. Questa condizione può portare a una compromissione permanente della vista, se non trattata.
- Se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di Kinzalkomb.

Si rivolga al medico prima di prendere Kinzalkomb:

- se lei sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un ACE inibitore (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Kinzalkomb".
- se lei sta assumendo digossina.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di Kinzalkomb compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Kinzalkomb avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l'assunzione di Kinzalkomb autonomamente.

Deve informare il medico se pensa di essere in gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Kinzalkomb non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo gravidanza).

Il trattamento con idroclorotiazide può causare uno squilibrio elettrolitico nell'organismo. Sintomi tipici di squilibrio di liquidi o di elettroliti includono secchezza della bocca, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, nausea (sensazione di malessere), vomito, stanchezza muscolare e battito cardiaco anormalmente veloce (maggiore di 100 battiti al minuto). Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

Deve informare il medico anche se ha riscontrato un'aumentata sensibilità della pelle al sole, che si manifesta con l'insorgenza più rapida del normale dei sintomi della scottatura (come rossore, prurito, gonfiore, comparsa di vesciche).

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Kinzalkomb.

Kinzalkomb può essere meno efficace nel ridurre la pressione del sangue nei pazienti di etnia africana.

Bambini e adolescenti

L'uso di Kinzalkomb non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Kinzalkomb

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico potrebbe decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi potrebbe essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Kinzalkomb:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia) come altri diuretici, lassativi (ad es. olio di ricino), corticosteroidi (ad es. prednisone), ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina (medicinale antifungino), carbenoxolone (utilizzato per il trattamento delle ulcere della bocca), penicillina G sodica (antibiotico), acido salicilico e suoi derivati.
- Mezzi di contrasto iodati usati durante un esame di diagnostica per immagini.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come i diuretici detti risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ACE inibitori, ciclosporina (medicinale immunosoppressore) e altri medicinali come eparina sodica (anticoagulante).
- Medicinali che sono influenzati dalle variazioni del livello di potassio nel sangue come i medicinali per il cuore (ad es. digossina) o medicinali per controllare il ritmo del cuore (ad es. chinidina, disopiramide, amiodarone, sotalolo), medicinali utilizzati per disturbi mentali (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e altri medicinali come alcuni antibiotici (ad es. sparfloxacin, pentamidina) o alcuni medicinali per il trattamento di reazioni allergiche (ad es. terfenadina).
- Medicinali per il trattamento del diabete (insulina o agenti orali come metformina).
- Colestiramina e colestipolo, medicinali per abbassare i livelli di grassi nel sangue.
- Medicinali per aumentare la pressione del sangue, come la noradrenalina.
- Medicinali che rilassano la muscolatura, come ad esempio tubocurarina.
- Integratori a base di calcio e/o integratori di vitamina D.
- Medicinali anti-colinergici (farmaci usati per trattare una varietà di disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica urinaria, asma, chinetosi (malessere da movimento), spasmi muscolari, il morbo di Parkinson e come aiuto per l'anestesia), come atropina e biperidone.
- Amantadina (medicinale usato per trattare il morbo di Parkinson e usato anche per trattare o prevenire le malattie causate da virus).

- Altre sostanze utilizzate per trattare la pressione del sangue alta, corticosteroidi, antidolorifici (come ad esempio medicinali anti infiammatori non steroidei [FANS]), medicinali per il trattamento del cancro, della gotta o artrite.
- Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: “Non prenda Kinzalkomb” e “Avvertenze e precauzioni”).
- Digossina.

Kinzalkomb può aumentare l’effetto di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue alta o di medicinali che potenzialmente possono ridurre la pressione del sangue (per es. baclofene, amifostina). Inoltre l’abbassamento della pressione del sangue può essere aggravato da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi. Lei potrebbe avvertire questo abbassamento pressorio come capogiri alzandosi in piedi. Consulti il medico se ha la necessità di modificare la dose degli altri medicinali mentre assume Kinzalkomb.

L’effetto di Kinzalkomb può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antiinfiammatori non steroidei, ad es. aspirina e ibuprofene).

Kinzalkomb con cibo e alcol

Può prendere Kinzalkomb con o senza cibo.

Eviti di assumere alcol prima di averne parlato con il medico. L’alcol può ulteriormente ridurre la pressione del sangue e/o aumentare il rischio di giramenti di testa o di svenimento.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Kinzalkomb prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Kinzalkomb. Kinzalkomb non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Kinzalkomb non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare capogiri, svenimenti o sensazione di movimento dell’ambiente circostante quando assumono Kinzalkomb. Se si verificano questi effetti, non guidi né utilizzi macchinari.

Kinzalkomb contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Kinzalkomb contiene lo zucchero del latte (lattosio)

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Kinzalkomb contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 169 mg di sorbitolo per compressa.

3. Come prendere Kinzalkomb

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Può prendere Kinzalkomb con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua od altra bevanda non alcolica. È importante prendere Kinzalkomb ogni giorno fino a quando il medico non le dirà altrimenti.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato non deve essere superata la dose abituale di 40 mg di telmisartan una volta al giorno.

Se prende più Kinzalkomb di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse potrebbe avvertire sintomi quali pressione del sangue bassa e battito del cuore accelerato. Sono stati riportati anche battito del cuore lento, capogiri, vomito, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale. A causa della presenza di idroclorotiazide, possono anche presentarsi pressione del sangue marcatamente bassa e bassi livelli di potassio nel sangue, che possono provocare nausea, sonnolenza e crampi muscolari e/o battito del cuore irregolare associato all'uso concomitante di medicinali come la digitale o alcuni trattamenti antiaritmici. Contatti immediatamente il medico o il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Kinzalkomb

Se dimentica di prendere il medicinale, non si preoccupi. Lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di singole dosi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi* (spesso chiamata "infezione del sangue") è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo, rapida tumefazione della pelle e delle mucose (angioedema anche con esito fatale), comparsa di vesciche e desquamazione dello strato più esterno della pelle (necrolisi tossica epidermica); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000) o molto rari (necrolisi epidermica tossica; possono interessare fino a 1 persona su 10 000) ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Kinzalkomb.

Possibili effetti indesiderati di Kinzalkomb:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Capogiro.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Livelli di potassio nel sangue ridotti, ansia, svenimento (sincope), sensazione di intorpidimento, sensazione di formicolio (parestesia), vertigini, battito cardiaco accelerato (tachicardia), disordini del ritmo cardiaco, pressione del sangue bassa, improvviso abbassamento della pressione del sangue alzandosi in piedi, respiro affannoso (dispnea), diarrea, secchezza della bocca, flatulenza (presenza di gas intestinali), dolore alla schiena, spasmo muscolare, dolore muscolare, disfunzione erettile

(incapacità a raggiungere o mantenere un'erezione), dolore al torace, livelli di acido urico nel sangue aumentati.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Infiammazione dei polmoni (bronchite), mal di gola, sinusite, livelli di acido urico nel sangue aumentati, bassi livelli di sodio, sensazione di tristezza (depressione), difficoltà ad addormentarsi (insonnia), disturbi del sonno, compromissione della visione, visione offuscata, difficoltà a respirare, dolore addominale, stitichezza, gonfiore addominale (dispepsia), sensazione di malessere (vomito), infiammazione dello stomaco (gastrite), funzionalità epatica anormale (i pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare questo effetto indesiderato), rossore della pelle (eritema), reazioni allergiche come prurito o eruzione cutanea, sudorazione aumentata, orticaria, dolore articolare (artralgia) e dolore alle estremità (dolore alle gambe), crampi muscolari, attivazione o peggioramento del lupus eritematoso sistemico (una malattia a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso, che provoca dolore articolare, eruzione cutanea e febbre), malattia simile all'influenza, dolore, livelli aumentati nel sangue di creatinina, enzimi del fegato o creatina fosfochinasi.

Le reazioni avverse riportate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Kinzalkomb, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Infezione delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), infezioni delle vie urinarie, infezione della vescica urinaria, carenza di globuli rossi (anemia), livelli elevati di potassio, battito cardiaco rallentato (bradicardia), tosse, compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, sensazione di debolezza.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Basso numero di piastrine (trombocitopenia), aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), grave reazione allergica (ad es. ipersensibilità, reazione anafilattica), livelli bassi di glicemia (nei pazienti diabetici), sonnolenza, disturbo allo stomaco, eczema (malattia della pelle), eruzione cutanea da farmaco, eruzione cutanea tossica, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite), diminuzione dell'emoglobina (una proteina del sangue).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale)**.

Non nota

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

*L'evento può essersi verificato per caso o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente sconosciuto.

**Sono stati riportati casi di progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare durante l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è noto se telmisartan ne sia stato la causa.

Idroclorotiazide

Nei pazienti trattati con idroclorotiazide da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

Livelli elevati di grassi nel sangue.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Malessere (nausea), basso livello di magnesio nel sangue, appetito ridotto.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Insufficienza renale acuta.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Basso numero di piastrine (trombocitopenia), che aumenta il rischio di sanguinamento o formazione di lividi (piccoli segni viola-rossi sulla pelle o altri tessuti causati dal sanguinamento), alto livello di calcio nel sangue, livelli elevati di glicemia, cefalea, fastidio addominale, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), eccesso di sostanze biliari nel sangue (colestasi), reazione di fotosensibilità, livelli non controllati di glucosio nel sangue in pazienti con diagnosi di diabete mellito, zucchero nelle urine (glicosuria).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Distruzione anormale dei globuli rossi (anemia emolitica), incapacità del midollo osseo di funzionare in modo adeguato, diminuzione dei globuli bianchi (leucopenia, agranulocitosi), gravi reazioni allergiche (ad es. ipersensibilità), aumento del pH dovuto a un basso livello di cloro nel sangue (equilibrio acido-base alterato, alcalosi ipocloremica), sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione), infiammazione del pancreas, sindrome simile al lupus (una condizione simile ad una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso), infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite necrotizzante).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infiammazione delle ghiandole salivari, cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), carenza di cellule del sangue (anemia aplastica), diminuzione della vista e dolore agli occhi (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso), disturbi della pelle come infiammazione dei vasi sanguigni della pelle, aumentata sensibilità alla luce del sole, eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre (possibili segni di eritema multiforme), sensazione di debolezza, compromissione renale.

Bassi livelli di sodio accompagnati da sintomi collegati al cervello o ai nervi (malessere, disorientamento progressivo, mancanza di interesse o di energie) si verificano in casi isolati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kinzalkomb

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Estragga la compressa di Kinzalkomb dal blister sigillato solo immediatamente prima dell'assunzione.

Occasionalmente lo strato esterno del blister si separa dallo strato interno tra gli alveoli. Se ciò si verificasse, non è necessario che prenda alcuna precauzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kinzalkomb

- I principi attivi sono telmisartan e idroclorotiazide. Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, ferro ossido rosso (E172), sodio idrossido, carbossimetilamido sodico (Tipo A), sorbitolo (E420).

Descrizione dell'aspetto di Kinzalkomb e contenuto della confezione

Le compresse di Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg sono rosse e bianche di forma oblunga a due strati con impresso il codice 'H4'.

Kinzalkomb è disponibile in blister, in confezioni da 14, 28, 56 o 98 compresse o in blister divisibile per dose unitaria con 28 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel : +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 52 33 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel : +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel. : +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Τηλ: + 357 22 48 38 58

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

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44 (0) 118 206 3000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg compresse telmisartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kinzalkomb e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kinzalkomb
3. Come prendere Kinzalkomb
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kinzalkomb
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kinzalkomb e a cosa serve

Kinzalkomb è un'associazione dei due principi attivi, telmisartan e idroclorotiazide in un'unica compressa. Ognuna di queste sostanze facilita il controllo di una elevata pressione del sangue.

- telmisartan appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come bloccanti del recettore dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza presente nel corpo che provoca la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione sanguigna. Telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II, causando il rilasciamento dei vasi sanguigni e riducendo così la pressione sanguigna.
- idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come diuretici tiazidici che provocano un aumento del flusso di urina, contribuendo così alla riduzione della pressione sanguigna.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi ciò può talvolta causare infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media.

Kinzalkomb è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata (ipertensione essenziale) in adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da telmisartan utilizzato singolarmente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Kinzalkomb

Non prenda Kinzalkomb

- se è allergico a telmisartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a idroclorotiazide o ad ogni altro medicinale derivato dalla sulfonamide.
- se è in gravidanza da più di 3 mesi (è meglio evitare di prendere Kinzalkomb anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo gravidanza).

- se soffre di gravi problemi al fegato quali colestasi o un'ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea) o qualsiasi altra malattia del fegato grave.
- se ha malattie renali gravi o anuria (meno di 100 ml di urina al giorno).
- se il medico determina che nel suo sangue i livelli di potassio sono bassi o i livelli di calcio sono alti e non migliorano a seguito di un trattamento.
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di prendere Kinzalkomb.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Kinzalkomb se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di liquidi) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (diuretici), dieta povera di sali, diarrea, vomito o emofiltrazione.
- Malattia renale o trapianto di rene.
- Stenosi della arteria renale (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Diabete.
- Gotta.
- Aumento dei livelli di aldosterone (ritenzione di liquidi e di sale nel corpo con squilibrio di diversi elettroliti nel sangue).
- Lupus eritematoso sistemico (chiamato anche "lupus" o "LES") una malattia a causa della quale il sistema immunitario dell'organismo attacca l'organismo stesso.
- Il principio attivo idroclorotiazide può causare una reazione non comune, con conseguenti diminuzione della vista e dolore agli occhi. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nel suo occhio e possono verificarsi da ore a settimane dopo aver assunto Kinzalkomb. Questa condizione può portare a una compromissione permanente della vista, se non trattata.
- Se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di Kinzalkomb.

Si rivolga al medico prima di prendere Kinzalkomb:

- se lei sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un ACE inibitore (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Kinzalkomb".
- se lei sta assumendo digossina.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di Kinzalkomb compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Kinzalkomb avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l'assunzione di Kinzalkomb autonomamente.

Deve informare il medico se pensa di essere in gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Kinzalkomb non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo gravidanza).

Il trattamento con idroclorotiazide può causare uno squilibrio elettrolitico nell'organismo. Sintomi tipici di squilibrio di liquidi o di elettroliti includono secchezza della bocca, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, nausea (sensazione di malessere), vomito, stanchezza muscolare e battito cardiaco anormalmente veloce (maggiore di 100 battiti al minuto). Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

Deve informare il medico anche se ha riscontrato un'aumentata sensibilità della pelle al sole, che si manifesta con l'insorgenza più rapida del normale dei sintomi della scottatura (come rossore, prurito, gonfiore, comparsa di vesciche).

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Kinzalkomb.

Kinzalkomb può essere meno efficace nel ridurre la pressione del sangue nei pazienti di etnia africana.

Bambini e adolescenti

L'uso di Kinzalkomb non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Kinzalkomb

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico potrebbe decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi potrebbe essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Kinzalkomb:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia) come altri diuretici, lassativi (ad es. olio di ricino), corticosteroidi (ad es. prednisone), ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina (medicinale antifungino), carbenoxolone (utilizzato per il trattamento delle ulcere della bocca), penicillina G sodica (antibiotico), acido salicilico e suoi derivati.
- Mezzi di contrasto iodati usati durante un esame di diagnostica per immagini.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come i diuretici detti risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ACE inibitori, ciclosporina (medicinale immunosoppressore) e altri medicinali come eparina sodica (anticoagulante).
- Medicinali che sono influenzati dalle variazioni del livello di potassio nel sangue come i medicinali per il cuore (ad es. digossina) o medicinali per controllare il ritmo del cuore (ad es. chinidina, disopiramide, amiodarone, sotalolo), medicinali utilizzati per disturbi mentali (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e altri medicinali come alcuni antibiotici (ad es. sparfloxacin, pentamidina) o alcuni medicinali per il trattamento di reazioni allergiche (ad es. terfenadina).
- Medicinali per il trattamento del diabete (insulina o agenti orali come metformina).
- Colestiramina e colestipolo, medicinali per abbassare i livelli di grassi nel sangue.
- Medicinali per aumentare la pressione del sangue, come la noradrenalina.
- Medicinali che rilassano la muscolatura, come ad esempio tubocurarina.
- Integratori a base di calcio e/o integratori di vitamina D.
- Medicinali anti-colinergici (farmaci usati per trattare una varietà di disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica urinaria, asma, chinetosi (malessere da movimento), spasmi muscolari, il morbo di Parkinson e come aiuto per l'anestesia), come atropina e biperidone.
- Amantadina (medicinale usato per trattare il morbo di Parkinson e usato anche per trattare o prevenire le malattie causate da virus).

- Altre sostanze utilizzate per trattare la pressione del sangue alta, corticosteroidi, antidolorifici (come ad esempio medicinali anti infiammatori non steroidei [FANS]), medicinali per il trattamento del cancro, della gotta o artrite.
- Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: “Non prenda Kinzalkomb” e “Avvertenze e precauzioni”).
- Digossina.

Kinzalkomb può aumentare l’effetto di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue alta o di medicinali che potenzialmente possono ridurre la pressione del sangue (per es. baclofene, amifostina). Inoltre l’abbassamento della pressione del sangue può essere aggravato da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi. Lei potrebbe avvertire questo abbassamento pressorio come capogiri alzandosi in piedi. Consulti il medico se ha la necessità di modificare la dose degli altri medicinali mentre assume Kinzalkomb.

L’effetto di Kinzalkomb può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antiinfiammatori non steroidei, ad es. aspirina e ibuprofene).

Kinzalkomb con cibo e alcol

Può prendere Kinzalkomb con o senza cibo.

Eviti di assumere alcol prima di averne parlato con il medico. L’alcol può ulteriormente ridurre la pressione del sangue e/o aumentare il rischio di giramenti di testa o di svenimento.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Kinzalkomb prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Kinzalkomb. Kinzalkomb non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Kinzalkomb non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare capogiri, svenimenti o sensazione di movimento dell’ambiente circostante quando assumono Kinzalkomb. Se si verificano questi effetti, non guidi né utilizzi macchinari.

Kinzalkomb contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Kinzalkomb contiene lo zucchero del latte (lattosio)

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Kinzalkomb contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 338 mg di sorbitolo per compressa. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Kinzalkomb

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Può prendere Kinzalkomb con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua o altra bevanda non alcolica. È importante prendere Kinzalkomb ogni giorno fino a quando il medico non le dirà altrimenti.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato non deve essere superata la dose abituale di 40 mg di telmisartan una volta al giorno.

Se prende più Kinzalkomb di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse potrebbe avvertire sintomi quali pressione del sangue bassa e battito del cuore accelerato. Sono stati riportati anche battito del cuore lento, capogiri, vomito, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale. A causa della presenza di idroclorotiazide, possono anche presentarsi pressione del sangue marcatamente bassa e bassi livelli di potassio nel sangue, che possono provocare nausea, sonnolenza e crampi muscolari e/o battito del cuore irregolare associato all'uso concomitante di medicinali come la digitale o alcuni trattamenti antiaritmici. Contatti immediatamente il medico o il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Kinzalkomb

Se dimentica di prendere il medicinale, non si preoccupi. Lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di singole dosi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi* (spesso chiamata "infezione del sangue") è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo, rapida tumefazione della pelle e delle mucose (angioedema anche con esito fatale), comparsa di vesciche e desquamazione dello strato più esterno della pelle (necrolisi tossica epidermica); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000) o molto rari (necrolisi epidermica tossica; possono interessare fino a 1 persona su 10 000) ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Kinzalkomb.

Possibili effetti indesiderati di Kinzalkomb:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Capogiro.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Livelli di potassio nel sangue ridotti, ansia, svenimento (sincope), sensazione di intorpidimento, sensazione di formicolio (parestesia), vertigini, battito cardiaco accelerato (tachicardia), disordini del ritmo cardiaco, pressione del sangue bassa, improvviso abbassamento della pressione del sangue alzandosi in piedi, respiro affannoso (dispnea), diarrea, secchezza della bocca, flatulenza (presenza di gas intestinali), dolore alla schiena, spasmo muscolare, dolore muscolare; disfunzione erettile (incapacità a raggiungere o mantenere un'erezione), dolore al torace, livelli di acido urico nel sangue aumentati.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Infiammazione dei polmoni (bronchite), mal di gola, sinusite, livelli di acido urico nel sangue aumentati, bassi livelli di sodio, sensazione di tristezza (depressione), difficoltà ad addormentarsi (insonnia), disturbi del sonno, compromissione della visione, visione offuscata, difficoltà a respirare, dolore addominale, stitichezza, gonfiore addominale (dispepsia), sensazione di malessere (vomito), infiammazione dello stomaco (gastrite), funzionalità epatica anormale (i pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare questo effetto indesiderato), rossore della pelle (eritema), reazioni allergiche come prurito o eruzione cutanea, sudorazione aumentata, orticaria, dolore articolare (artralgia) e dolore alle estremità (dolore alle gambe), crampi muscolari, attivazione o peggioramento del lupus eritematoso sistemico (una malattia a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso, che provoca dolore articolare, eruzione cutanea e febbre), malattia simile all'influenza, dolore, livelli aumentati nel sangue di creatinina, enzimi del fegato o creatina fosfochinasi.

Le reazioni avverse riportate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Kinzalkomb, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Infezione delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), infezioni delle vie urinarie, infezione della vescica urinaria, carenza di globuli rossi (anemia), livelli elevati di potassio, battito cardiaco rallentato (bradicardia), tosse, compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, sensazione di debolezza.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Basso numero di piastrine (trombocitopenia), aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), grave reazione allergica (ad es. ipersensibilità, reazione anafilattica), livelli bassi di glicemia (nei pazienti diabetici), sonnolenza, disturbo allo stomaco, eczema (malattia della pelle), eruzione cutanea da farmaco, eruzione cutanea tossica, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite), diminuzione dell'emoglobina (una proteina del sangue).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale)**.

Non nota

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

*L'evento può essersi verificato per caso o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente sconosciuto.

**Sono stati riportati casi di progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare durante l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è noto se telmisartan ne sia stato la causa.

Idroclorotiazide

Nei pazienti trattati con idroclorotiazide da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

Livelli elevati di grassi nel sangue.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Malessere (nausea), basso livello di magnesio nel sangue, appetito ridotto.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Insufficienza renale acuta.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Basso numero di piastrine (trombocitopenia), che aumenta il rischio di sanguinamento o formazione di lividi (piccoli segni viola-rossi sulla pelle o altri tessuti causati dal sanguinamento), alto livello di calcio nel sangue, livelli elevati di glicemia, cefalea, fastidio addominale, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), eccesso di sostanze biliari nel sangue (colestasi), reazione di fotosensibilità, livelli non controllati di glucosio nel sangue in pazienti con diagnosi di diabete mellito, zucchero nelle urine (glicosuria).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Distruzione anormale dei globuli rossi (anemia emolitica), incapacità del midollo osseo di funzionare in modo adeguato, diminuzione dei globuli bianchi (leucopenia, agranulocitosi), gravi reazioni allergiche (ad es. ipersensibilità), aumento del pH dovuto a un basso livello di cloro nel sangue (equilibrio acido-base alterato, alcalosi ipocloremica), sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione), infiammazione del pancreas, sindrome simile al lupus (una condizione simile ad una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso), infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite necrotizzante).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infiammazione delle ghiandole salivari, cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), carenza di cellule del sangue (anemia aplastica), diminuzione della vista e dolore agli occhi (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso), disturbi della pelle come infiammazione dei vasi sanguigni della pelle, aumentata sensibilità alla luce del sole, eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre (possibili segni di eritema multiforme), sensazione di debolezza, compromissione renale.

Bassi livelli di sodio accompagnati da sintomi collegati al cervello o ai nervi (malessere, disorientamento progressivo, mancanza di interesse o di energie) si verificano in casi isolati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kinzalkomb

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Estragga la compressa di Kinzalkomb dal blister sigillato solo immediatamente prima dell'assunzione.

Occasionalmente lo strato esterno del blister si separa dallo strato interno tra gli alveoli. Se ciò si verificasse, non è necessario che prenda alcuna precauzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kinzalkomb

- I principi attivi sono telmisartan e idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, ferro ossido rosso (E172), sodio idrossido, carbossimetilamido sodico (Tipo A), sorbitolo (E420).

Descrizione dell'aspetto di Kinzalkomb e contenuto della confezione

Le compresse di Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg sono rosse e bianche di forma oblunga a due strati con impresso il codice 'H8'.

Kinzalkomb è disponibile in blister, in confezioni da 14, 28, 56 o 98 compresse o in blister divisibile per dose unitaria con 28 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel : +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 52 33 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel : +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel. : +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Τηλ: + 357 22 48 38 58

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

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44 (0) 118 206 3000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kinzalkomb 80 mg/25 mg compresse telmisartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kinzalkomb e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kinzalkomb
3. Come prendere Kinzalkomb
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kinzalkomb
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kinzalkomb e a cosa serve

Kinzalkomb è un'associazione dei due principi attivi, telmisartan e idroclorotiazide in un'unica compressa. Ognuna di queste sostanze facilita il controllo di una elevata pressione del sangue.

- telmisartan appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come bloccanti del recettore dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza presente nel corpo che provoca la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II, causando il rilasciamento dei vasi sanguigni e riducendo così la pressione sanguigna.
- idroclorotiazide appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come diuretici tiazidici che provocano un aumento del flusso di urina, contribuendo così alla riduzione della pressione sanguigna.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi ciò può talvolta causare infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media.

Kinzalkomb è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata (ipertensione essenziale) in adulti in cui la pressione del sangue non è adeguatamente controllata da Kinzalkomb 80/12,5 mg o in pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Kinzalkomb

Non prenda Kinzalkomb

- se è allergico a telmisartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a idroclorotiazide o ad ogni altro medicinale derivato dalla sulfonamide.

- se è in gravidanza da più di 3 mesi (è meglio evitare di prendere Kinzalkomb anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo gravidanza).
- se soffre di gravi problemi al fegato quali colestasi o un'ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea) o qualsiasi altra malattia del fegato grave.
- se ha malattie renali gravi o anuria (meno di 100 ml di urina al giorno).
- se il medico determina che nel suo sangue i livelli di potassio sono bassi o i livelli di calcio sono alti e non migliorano a seguito di un trattamento.
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di prendere Kinzalkomb.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Kinzalkomb se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di liquidi) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (diuretici), dieta povera di sali, diarrea, vomito o emofiltrazione.
- Malattia renale o trapianto di rene.
- Stenosi della arteria renale (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Diabete.
- Gotta.
- Aumento dei livelli di aldosterone (ritenzione di liquidi e di sale nel corpo con squilibrio di diversi elettroliti nel sangue).
- Lupus eritematoso sistemico (chiamato anche "lupus" o "LES") una malattia a causa della quale il sistema immunitario dell'organismo attacca l'organismo stesso.
- Il principio attivo idroclorotiazide può causare una reazione non comune, con conseguenti diminuzione della vista e dolore agli occhi. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nel suo occhio e possono verificarsi da ore a settimane dopo aver assunto Kinzalkomb. Questa condizione può portare a una compromissione permanente della vista, se non trattata.
- Se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di Kinzalkomb.

Si rivolga al medico prima di prendere Kinzalkomb:

- se lei sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un ACE inibitore (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Kinzalkomb".
- se lei sta assumendo digossina.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di Kinzalkomb compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Kinzalkomb avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l'assunzione di Kinzalkomb autonomamente.

Deve informare il medico se pensa di essere in gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Kinzalkomb non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo gravidanza).

Il trattamento con idroclorotiazide può causare uno squilibrio elettrolitico nell'organismo. Sintomi tipici di squilibrio di liquidi o di elettroliti includono secchezza della bocca, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, nausea (sensazione di malessere), vomito, stanchezza muscolare e battito cardiaco anormalmente veloce (maggiore di 100 battiti al minuto). Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

Deve informare il medico anche se ha riscontrato un'aumentata sensibilità della pelle al sole, che si manifesta con l'insorgenza più rapida del normale dei sintomi della scottatura (come rossore, prurito, gonfiore, comparsa di vesciche).

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Kinzalkomb.

Kinzalkomb può essere meno efficace nel ridurre la pressione del sangue nei pazienti di etnia africana.

Bambini e adolescenti

L'uso di Kinzalkomb non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Kinzalkomb

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico potrebbe decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi potrebbe essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Kinzalkomb:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia) come altri diuretici, lassativi (ad es. olio di ricino), corticosteroidi (ad es. prednisone), ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina (medicinale antifungino), carbenoxolone (utilizzato per il trattamento delle ulcere della bocca), penicillina G sodica (antibiotico), acido salicilico e suoi derivati.
- Mezzi di contrasto iodati usati durante un esame di diagnostica per immagini.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come i diuretici detti risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ACE inibitori, ciclosporina (medicinale immunosoppressore) e altri medicinali come eparina sodica (anticoagulante).
- Medicinali che sono influenzati dalle variazioni del livello di potassio nel sangue come i medicinali per il cuore (ad es. digossina) o medicinali per controllare il ritmo del cuore (ad es. chinidina, disopiramide, amiodarone, sotalolo), medicinali utilizzati per disturbi mentali (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e altri medicinali come alcuni antibiotici (ad es. sparfloxacin, pentamidina) o alcuni medicinali per il trattamento di reazioni allergiche (ad es. terfenadina).
- Medicinali per il trattamento del diabete (insulina o agenti orali come metformina).
- Colestiramina e colestipolo, medicinali per abbassare i livelli di grassi nel sangue.
- Medicinali per aumentare la pressione del sangue, come la noradrenalina.
- Medicinali che rilassano la muscolatura, come ad esempio tubocurarina.
- Integratori a base di calcio e/o integratori di vitamina D.
- Medicinali anti-colinergici (farmaci usati per trattare una varietà di disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica urinaria, asma, chinetosi (malessere da movimento), spasmi muscolari, il morbo di Parkinson e come aiuto per l'anestesia), come atropina e biperidone.

- Amantadina (medicinale usato per trattare il morbo di Parkinson e usato anche per trattare o prevenire le malattie causate da virus).
- Altre sostanze utilizzate per trattare la pressione del sangue alta, corticosteroidi, antidolorifici (come ad esempio medicinali anti infiammatori non steroidei [FANS]), medicinali per il trattamento del cancro, della gotta o artrite.
- Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: “Non prenda Kinzalkomb” e “Avvertenze e precauzioni”).
- Digossina.

Kinzalkomb può aumentare l’effetto di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue alta o di medicinali che potenzialmente possono ridurre la pressione del sangue (per es. baclofene, amifostina). Inoltre l’abbassamento della pressione del sangue può essere aggravato da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi. Lei potrebbe avvertire questo abbassamento pressorio come capogiri alzandosi in piedi. Consulti il medico se ha la necessità di modificare la dose degli altri medicinali mentre assume Kinzalkomb.

L’effetto di Kinzalkomb può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antiinfiammatori non steroidei, ad es. aspirina e ibuprofene).

Kinzalkomb con cibo e alcol

Può prendere Kinzalkomb con o senza cibo.

Eviti di assumere alcol prima di averne parlato con il medico. L’alcol può ulteriormente ridurre la pressione del sangue e/o aumentare il rischio di giramenti di testa o di svenimento.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Kinzalkomb prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Kinzalkomb. Kinzalkomb non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Kinzalkomb non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare capogiri, svenimenti o sensazione di movimento dell’ambiente circostante quando assumono Kinzalkomb. Se si verificano questi effetti, non guidi né utilizzi macchinari.

Kinzalkomb contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Kinzalkomb contiene lo zucchero del latte (lattosio)

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Kinzalkomb contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 338 mg di sorbitolo per compressa. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Kinzalkomb

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Può prendere Kinzalkomb con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua o altra bevanda non alcolica. È importante prendere Kinzalkomb ogni giorno fino a quando il medico non le dirà altrimenti.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato non deve essere superata la dose abituale di 40 mg di telmisartan una volta al giorno.

Se prende più Kinzalkomb di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse potrebbe avvertire sintomi quali pressione del sangue bassa e battito del cuore accelerato. Sono stati riportati anche battito del cuore lento, capogiri, vomito, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale. A causa della presenza di idroclorotiazide, possono anche presentarsi pressione del sangue marcatamente bassa e bassi livelli di potassio nel sangue, che possono provocare nausea, sonnolenza e crampi muscolari e/o battito del cuore irregolare associato all'uso concomitante di medicinali come la digitale o alcuni trattamenti antiaritmici. Contatti immediatamente il medico o il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Kinzalkomb

Se dimentica di prendere il medicinale, non si preoccupi. Lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di singole dosi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi* (spesso chiamata "infezione del sangue") è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo, rapida tumefazione della pelle e delle mucose (angioedema anche con esito fatale), comparsa di vesciche e desquamazione dello strato più esterno della pelle (necrolisi tossica epidermica); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000) o molto rari (necrolisi epidermica tossica; possono interessare fino a 1 persona su 10 000) ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Kinzalkomb.

Possibili effetti indesiderati di Kinzalkomb:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Capogiro.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Livelli di potassio nel sangue ridotti, ansia, svenimento (sincope), sensazione di intorpidimento, sensazione di formicolio (parestesia), vertigini, battito cardiaco accelerato (tachicardia), disordini del ritmo cardiaco, pressione del sangue bassa, improvviso abbassamento della pressione del sangue alzandosi in piedi, respiro affannoso (dispnea), diarrea, secchezza della bocca, flatulenza (presenza di gas intestinali), dolore alla schiena, spasmo muscolare, dolore muscolare, disfunzione erettile (incapacità a raggiungere o mantenere un'erezione), dolore al torace, livelli di acido urico nel sangue aumentati.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Infiammazione dei polmoni (bronchite), mal di gola, sinusite, livelli di acido urico nel sangue aumentati, bassi livelli di sodio, sensazione di tristezza (depressione), difficoltà ad addormentarsi (insonnia), disturbi del sonno, compromissione della visione, visione offuscata, difficoltà a respirare, dolore addominale, stitichezza, gonfiore addominale (dispepsia), sensazione di malessere (vomito), infiammazione dello stomaco (gastrite), funzionalità epatica anormale (i pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare questo effetto indesiderato), rossore della pelle (eritema), reazioni allergiche come prurito o eruzione cutanea, sudorazione aumentata, orticaria, dolore articolare (artralgia) e dolore alle estremità (dolore alle gambe), crampi muscolari, attivazione o peggioramento del lupus eritematoso sistemico (una malattia a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso, che provoca dolore articolare, eruzione cutanea e febbre), malattia simile all'influenza, dolore, livelli aumentati nel sangue di creatinina, enzimi del fegato o creatina fosfochinasi.

Le reazioni avverse riportate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Kinzalkomb, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Infezione delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), infezioni delle vie urinarie, infezione della vescica urinaria, carenza di globuli rossi (anemia), livelli elevati di potassio, battito cardiaco rallentato (bradicardia), tosse, compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, sensazione di debolezza.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Basso numero di piastrine (trombocitopenia), aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), grave reazione allergica (ad es. ipersensibilità, reazione anafilattica), livelli bassi di glicemia (nei pazienti diabetici), sonnolenza, disturbo allo stomaco, eczema (malattia della pelle), eruzione cutanea da farmaco, eruzione cutanea tossica, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite), diminuzione dell'emoglobina (una proteina del sangue).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale)**.

Non nota

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

*L'evento può essersi verificato per caso o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente sconosciuto.

**Sono stati riportati casi di progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare durante l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è noto se telmisartan ne sia stato la causa.

Idroclorotiazide

Nei pazienti trattati con idroclorotiazide da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

Livelli elevati di grassi nel sangue.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Malessere (nausea), basso livello di magnesio nel sangue, appetito ridotto.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Insufficienza renale acuta.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

Basso numero di piastrine (trombocitopenia), che aumenta il rischio di sanguinamento o formazione di lividi (piccoli segni viola-rossi sulla pelle o altri tessuti causati dal sanguinamento), alto livello di calcio nel sangue, livelli elevati di glicemia, cefalea, fastidio addominale, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), eccesso di sostanze biliari nel sangue (colestasi), reazione di fotosensibilità, livelli non controllati di glucosio nel sangue in pazienti con diagnosi di diabete mellito, zucchero nelle urine (glicosuria).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Distruzione anormale dei globuli rossi (anemia emolitica), incapacità del midollo osseo di funzionare in modo adeguato, diminuzione dei globuli bianchi (leucopenia, agranulocitosi), gravi reazioni allergiche (ad es. ipersensibilità), aumento del pH dovuto a un basso livello di cloro nel sangue (equilibrio acido-base alterato, alcalosi ipocloremica), sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione), infiammazione del pancreas, sindrome simile al lupus (una condizione simile ad una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso), infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite necrotizzante).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infiammazione delle ghiandole salivari, cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), carenza di cellule del sangue (anemia aplastica), diminuzione della vista e dolore agli occhi (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso), disturbi della pelle come infiammazione dei vasi sanguigni della pelle, aumentata sensibilità alla luce del sole, eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre (possibili segni di eritema multiforme), sensazione di debolezza, compromissione renale.

Bassi livelli di sodio accompagnati da sintomi collegati al cervello o ai nervi (malessere, disorientamento progressivo, mancanza di interesse o di energie) si verificano in casi isolati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kinzalkomb

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Estragga la compressa di Kinzalkomb dal blister sigillato solo immediatamente prima dell'assunzione.

Occasionalmente lo strato esterno del blister si separa dallo strato interno tra gli alveoli. Se ciò si verificasse, non è necessario che prenda alcuna precauzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kinzalkomb

- I principi attivi sono telmisartan e idroclorotiazide. Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 25 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, ferro ossido giallo (E172), sodio idrossido, carbossimetilamido sodico (Tipo A), sorbitolo (E420).

Descrizione dell'aspetto di Kinzalkomb e contenuto della confezione

Le compresse di Kinzalkomb 80 mg/25 mg sono gialle e bianche di forma oblunga a due strati con impresso 'H9'.

Kinzalkomb è disponibile in blister, in confezioni da 14, 28, 56 o 98 compresse o in blister divisibile per dose unitaria con 28 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 52 33 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Τηλ: + 357 22 48 38 58

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

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44 (0) 118 206 3000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.