

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 112 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 107 mg laktozy bezwodnej.
Każda tabletki zawiera 169 mg sorbitolu (E420).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 112 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 107 mg laktozy bezwodnej.
Każda tabletki zawiera 338 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki

Czerwono-biała, podłużna tabletki dwuwarstwowa, długości 5,2 mm, z wytłoczonym kodem „H4”.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki

Czerwono-biała, podłużna tabletki dwuwarstwowa, długości 6,2 mm, z wytłoczonym kodem „H8”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce Kinzalkomb (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 12,5 mg oraz telmisartan w dawce 80 mg i HCTZ w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce.

- Produkt leczniczy Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Kinzalmono 40 mg.
- Produkt leczniczy Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Kinzalmono 80 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, ale nie wskazuje ono na niekorzystny wpływ na nerki i dostosowanie dawki nie jest uważane za konieczne. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby produkt leczniczy Kinzalkomb należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie należy przekraczać dawki telmisartanu 40 mg raz na dobę. Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kinzalkomb u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kinzalkomb u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Kinzalkomb należy przyjmować doustnie raz na dobę, połykając w całości i popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Kinzalkomb należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletkę należy wyjąć z blistra tuż przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (HCTZ jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/HCTZ z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ telmisartan jest eliminowany w żółci, telmisartanu/HCTZ nie wolno stosować u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania telmisartanu/HCTZ pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Telmisartanu/HCTZ nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania telmisartanu/HCTZ u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu telmisartanu/HCTZ u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym. Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Kinzalkomb. W przypadku stosowania HCTZ obserwowano izolowane przypadki hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme), blokerów receptora angiotensyny II (ARB) (ang. Angiotensin Receptor Blockers) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U chorych, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu/HCTZ w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w tym produkcie leczniczym nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

- Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika tego produktu leczniczego, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie objawowych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu/HCTZ, czynniki ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii telmisartanem/HCTZ (patrz punkt 4.5).

- Alkalozę hipochloremiczną
Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

- Hipomagnezemia
Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemii (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych blokerów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Choroba niedokrwienna serca

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą niedokrwienną serca może spowodować zawał serca lub udar.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na HCTZ mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem.

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania leku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC) (ang. Non-Melanoma Skin Cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC) (ang. Basal Cell Carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC) (ang. Squamous Cell Carcinoma)] w warunkach zwiększającej się łącznej ekspozycji organizmu na HCTZ (patrz punkt 4.8). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie ekspozycji na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Kinzalkomb i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Laktoza

Każda tabletką zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Sorbitol

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki

Produkt leczniczy Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki zawiera 169 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki

Produkt leczniczy Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletkce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano przypadki z blokerami receptora angiotensyny II (w tym telmisartan/HCTZ). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i telmisartanu/HCTZ (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne).

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie HCTZ na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jodowe środki kontrastowe

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza w trakcie stosowania dużych dawek jodowych środków kontrastowych. Wymagane jest nawodnienie przed podaniem środka jodowego.

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny).

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania telmisartanu/HCTZ jednocześnie z: produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne); lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwartmyczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

Glikozydy naparstnicy

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy blokerów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej niewydolności nerek wywołanej przez HCTZ.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie HCTZ jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawce o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i blokerów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez HCTZ.

Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfapyrazon i allopurynol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ HCTZ może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfapyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie współczynnika opróżniania żołądka.

Amantadyna

Tiazydy zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne: (np. cyklofosamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania blokerów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z blokerami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały blokery receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem HCTZ w okresie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania HCTZ stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i thrombocytopenię.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazyd w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania telmisartanu/HCTZ w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepiej ustalony profil bezpieczeństwa.

Małe ilości hydrochlorotiazyd przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Wysokie dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u ludzi przyjmujących złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce lub badań poszczególnych jego składników.

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i HCTZ na płodność kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kinzalkomb może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak telmisartanu/HCTZ, mogą czasami wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1 471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i HCTZ, a 636 sam telmisartan, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania telmisartanu/HCTZ była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i HCTZ niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych.

Podczas stosowania telmisartanu/HCTZ mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Kinzalkomb, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania, według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (MedDRA) zgłaszanych w badaniach kontrolowanych placebo i z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Produkt leczniczy Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Hydrochlorotiazyd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, w tym zakończona zgonem		rzadko ²	
	Zapalenie oskrzeli	rzadko		
	Zapalenie gardła	rzadko		
	Zapalenie zatok	rzadko		
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		niezbyt często	
	Zakażenie dróg moczowych		niezbyt często	
	Zapalenie pęcherza moczowego		niezbyt często	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy)			częstość nieznana ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		niezbyt często	
	Eozynofilia		rzadko	
	Małopłytkowość		rzadko	rzadko
	Skaza krwotoczna małopłytkowa			rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna			częstość nieznana
	Niedokrwistość hemolityczna			bardzo rzadko
	Niewydolność szpiku kostnego			bardzo rzadko
	Leukopenia			bardzo rzadko
	Agranulocytoza			bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna		rzadko	
	Nadwrażliwość		rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	niezbyt często		bardzo często
	Hiperurikemia	rzadko		często
	Hiponatremia	rzadko	rzadko	często
	Hiperkaliemia		niezbyt często	
	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)		rzadko	
	Hipomagnezemia			często
	Hiperkalcemia			rzadko
	Alkalozą hipochloremiczną			bardzo rzadko
	Zmniejszony apetyt			często

	Hiperlipidemia			bardzo często
	Hiperglikemia			rzadko
	Niewłaściwa kontrola cukrzycy			rzadko
Zaburzenia psychiczne	Lęk	niezbyt często	rzadko	
	Depresja	rzadko	niezbyt często	rzadko
	Bezsenność	rzadko	niezbyt często	
	Zaburzenia snu	rzadko		rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często		rzadko
	Omdlenia	niezbyt często	niezbyt często	
	Parestezje	niezbyt często		rzadko
	Bezsenność		rzadko	
	Ból głowy			rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	rzadko	rzadko	rzadko
	Niewyraźne widzenie	rzadko		
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			częstość nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką			częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	niezbyt często	niezbyt często	
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	niezbyt często	rzadko	
	Arytmie	niezbyt często		rzadko
	Bradykardia		niezbyt często	
Zaburzenia naczyńiowe	Niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	niezbyt często	
	Niedociśnienie ortostatyczne	niezbyt często	niezbyt często	często
	Martwicze zapalenie naczyń			bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	niezbyt często	niezbyt często	
	Zespół zaburzeń oddechowych	rzadko		bardzo rzadko
	Zapalenie płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Obrzęk płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Kaszel		niezbyt często	
	Śródmiąższowa choroba płuc		bardzo rzadko ^{1,2}	
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)			bardzo rzadko
	Biegunka	niezbyt często	niezbyt często	często

Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błon śluzowych w jamie ustnej	niezbyt często	rzadko	
	Wzdęcia	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból brzucha	rzadko	niezbyt często	
	Zaparcia	rzadko		rzadko
	Dyspepsja	rzadko	niezbyt często	
	Wymioty	rzadko	niezbyt często	często
	Zapalenie żołądka	rzadko		
	Dyskomfort w jamie brzusznej		rzadko	rzadko
	Nudności			często
	Zapalenie trzustki			bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby	rzadko ²	rzadko ²	
	Żółtaczka			rzadko
	Zastój żółci			rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem)	rzadko	rzadko	
	Rumień	rzadko	rzadko	
	Świąd	rzadko	niezbyt często	
	Wysypka	rzadko	niezbyt często	często
	Nadmierne pocenie się	rzadko	niezbyt często	
	Pokrzywka	rzadko	rzadko	często
	Wyprysk		rzadko	
	Wysypka polekowa		rzadko	
	Toksyczna wysypka skórna		rzadko	
	Zespół toczniopodobny			bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło			rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy			częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	niezbyt często	niezbyt często	
	Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych)	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana
	Ból mięśni	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból stawów	rzadko	rzadko	
	Ból w kończynach (ból nóg)	rzadko	rzadko	

	Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)		rzadko	
	Toczeń rumieniowaty układowy	rzadko ¹		bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek		niezbyt często	częstość nieznana
	Ostra niewydolność nerek		niezbyt często	niezbyt często
	Cukromocz			rzadko
Zaburzenia układu rozdrocznego i piersi				
	Zaburzenia erekcji	niezbyt często		często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często	
	Objawy grypopodobne	rzadko	rzadko	
	Ból	rzadko		
	Astenia (osłabienie)		niezbyt często	częstość nieznana
	Gorączka			częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	niezbyt często	rzadko	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	rzadko	niezbyt często	
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	rzadko	rzadko	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	rzadko	rzadko	
	Zwiększenie stężenia hemoglobiny		rzadko	

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

² Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunktach poniżej

^a Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Posocznica

W badaniu PROFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

Po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie ustalono stopnia, w jakim można usunąć HCTZ za pomocą hemodializy.

Objawy: Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie HCTZ może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) przyspieszenie akcji serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwartmicycznych produktów leczniczych.

Leczenie: Telmisartan nie jest usuwany przez hemofiltrację i nie podlega dializie. Pacjent powinien być ściśle obserwowany, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko podać sole i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery receptora angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Kinzalkomb jest produktem złożonym zawierającym bloker receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie tych składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Produkt leczniczy Kinzalkomb stosowany raz na dobę wywołuje efektywne i regularne zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym blokerem receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT₁). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznany jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godz. i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne HCTZ powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw. „rebound hypertension”).

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obciążoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8 542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8 576) lub grupy otrzymującej jednocześnie telmisartan w dawce 80 mg i ramipryl w dawce 10 mg (n=8 502). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca). Pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w grupach przyjmujących telmisartan (16,7%) i ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% CI 0,9-1,10), p (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów przyjmujących telmisartan i ramipryl wynosił odpowiednio 11,6% i 11,8%.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2 954) lub placebo (n=2 972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI 0,81-1,05; p=0,22)]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku

naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PROfESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z blokerami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz pod nagłówkiem „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem HCTZ wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność osób z chorobą sercowo-naczyniową jest dotychczas niepoznany.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kinzalkomb we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nadciśnieniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Łączne podawanie HCTZ i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągane po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce, maksymalne stężenie HCTZ zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego HCTZ, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza ($> 99,5\%$), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 64%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego ^{14}C telmisartanu glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C większa część podanej dawki ($> 97\%$) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu

doustnym jest większy niż 1 500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu (C_{max} i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetkę liniową.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów.

Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na lek lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawki. Zanotowano tendencję do większego stężenia HCTZ w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenia w osoczu. Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania eliminacji pozostał niezmieniony u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji HCTZ jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji HCTZ był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100%. Okres półtrwania eliminacji pozostał nie zmieniony u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących łącznego podawania telmisartanu i HCTZ u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem, dawki powodujące ekspozycję, porównywalne z klinicznymi dawkami terapeutycznymi, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokerów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest

związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu. Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z HCTZ w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K25)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Sodu wodorotlenek
Karboksymetyłoskrobia sodowa (typ A)
Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC/Al lub PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Wielkości opakowań:

- Blistry po 14, 28, 56 lub 98 tabletek lub
- Perforowane blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 28 x 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Kinzalkomb należy przechowywać w szczelnym blisterze ze względu na

higroskopijne właściwości tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tych przypadkach nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 99 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 94 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka zawiera 338 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Żółto-biała, podłużna tabletka dwuwarstwowa, długości 6,2 mm, z wytłoczonym kodem „H9”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce Kinzalkomb (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem leczniczym Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i HCTZ w dawce 12,5 mg) lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce.

- Produkt leczniczy Kinzalkomb 80 mg/25 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Kinzalkomb 80 mg/12,5 lub u pacjentów którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno.

Produkt leczniczy Kinzalkomb jest również dostępny w dawkach 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, ale nie wskazuje ono na niekorzystny wpływ na nerki i dostosowanie dawki nie jest

uważane za konieczne. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby produkt leczniczy Kinzalkomb należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie należy przekraczać dawki telmisartanu 40 mg raz na dobę. Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kinzalkomb u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kinzalkomb u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Kinzalkomb należy przyjmować doustnie raz na dobę, połykając w całości i popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Kinzalkomb należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletkę należy wyjąć z blistra tuż przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (HCTZ jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie telmisartanu/HCTZ z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ telmisartan jest eliminowany w żółci, telmisartanu/HCTZ nie wolno stosować u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania telmisartanu/HCTZ pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczące zmiany

równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Telmisartanu/HCTZ nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania telmisartanu/HCTZ u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu telmisartanu/HCTZ u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym. Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Kinzalkomb. W przypadku stosowania HCTZ obserwowano izolowane przypadki hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme), blokerów receptora angiotensyny II (ARB) (ang. Angiotensin Receptor Blockers) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U chorych, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu/HCTZ w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w tym produkcie leczniczym nie odnotowano żadnego lub odnotowano niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

- Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika tego produktu leczniczego, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie objawowych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu/HCTZ, czynniki ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii telmisartanem/HCTZ (patrz punkt 4.5).

- Alkaloz a hipochloremiczna

Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazidy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

- Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazidy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezji (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych blokerów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Choroba niedokrwienna serca

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą niedokrwienną serca może spowodować zawał serca lub udar.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na HCTZ mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem.

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania leku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC) (ang. Non-Melanoma Skin Cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC) (ang. Basal Cell Carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC) (ang. Squamous Cell Carcinoma)] w warunkach zwiększającej się łącznej ekspozycji organizmu na HCTZ (patrz punkt 4.8). W mechanizmie rozwoju NMSC mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie ekspozycji na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i

niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Kinzalkomb i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Laktoza

Każda tabletka zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sorbitol

Produkt leczniczy Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Każda tabletka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano przypadki z blokerami receptora angiotensyny II (w tym telmisartan/HCTZ). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i telmisartanu/HCTZ (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne).

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie HCTZ na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jodowe środki kontrastowe

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza w trakcie stosowania dużych dawek jodowych środków kontrastowych. Wymagane jest nawodnienie przed podaniem środka jodowego.

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny).

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych produktów jednocześnie z produktem zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania telmisartanu/HCTZ jednocześnie z: produktami leczniczymi na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne);

lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwartmyczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpyschotyczne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

Glikozydy naparstnicy

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy blokerów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej niewydolności nerek wywołanej przez HCTZ.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie HCTZ jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawce o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i blokerów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez HCTZ.

Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopurynol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ HCTZ może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazidy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie współczynnika opróżniania żołądka.

Amantadyna

Tiazidy zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne: (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazidy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania blokerów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z blokerami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki

przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały blokery receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem HCTZ w okresie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania HCTZ stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i thrombocytopenia.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazyd w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu/HCTZ w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania telmisartanu/HCTZ w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepiej ustalony profil bezpieczeństwa.

Małe ilości hydrochlorotiazyd przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Wysokie dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania telmisartanu/HCTZ podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u ludzi przyjmujących złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce lub badań poszczególnych jego składników.

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i HCTZ na płodność kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kinzalkomb może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak telmisartan/HCTZ, mogą czasami wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego Kinzalkomb 80 mg/25 mg była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania produktu leczniczego Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i HCTZ niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Podczas stosowania telmisartanu/HCTZ mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych. Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Kinzalkomb, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania, według następującej konwencji:
bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (MedDRA) zgłaszanych w badaniach kontrolowanych placebo i z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Produkt leczniczy Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Hydrochlorotiazyd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, w tym zakończona zgonem		rzadko ²	
	Zapalenie oskrzeli	rzadko		
	Zapalenie gardła	rzadko		
	Zapalenie zatok	rzadko		
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		niezbyt często	
	Zakażenie dróg moczowych		niezbyt często	
	Zapalenie pęcherza moczowego		niezbyt często	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy)			częstość nieznana ²
	Niedokrwistość		niezbyt często	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia		rzadko	
	Małopłytkowość		rzadko	rzadko
	Skaza krwotoczna małopłytkowa			rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna			częstość nieznana
	Niedokrwistość hemolityczna			bardzo rzadko
	Niewydolność szpiku kostnego			bardzo rzadko
	Leukopenia			bardzo rzadko
	Agranulocytoza			bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna		rzadko	
	Nadwrażliwość		rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	niezbyt często		bardzo często
	Hiperurikemia	rzadko		często
	Hiponatremia	rzadko	rzadko	często
	Hiperkaliemia		niezbyt często	
	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)		rzadko	
	Hipomagnezemia			często
	Hiperkalcemia			rzadko
	Alkalozia hipochloremiczna			bardzo rzadko
	Zmniejszony apetyt			często
	Hiperlipidemia			bardzo często
	Hiperglikemia			rzadko
	Niewłaściwa kontrola cukrzycy			rzadko
Zaburzenia psychiczne	Lęk	niezbyt często	rzadko	
	Depresja	rzadko	niezbyt często	rzadko
	Bezsenna	rzadko	niezbyt często	
	Zaburzenia snu	rzadko		rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często		rzadko
	Omdlenia	niezbyt często	niezbyt często	
	Parestezje	niezbyt często		rzadko
	Bezsenna		rzadko	
	Ból głowy			rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	rzadko	rzadko	rzadko
	Niewyraźne widzenie	rzadko		
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			częstość nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką			częstość nieznana

Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	niezbyt często	niezbyt często	
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	niezbyt często	rzadko	
	Arytmie	niezbyt często		rzadko
	Bradykardia		niezbyt często	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	niezbyt często	
	Niedociśnienie ortostatyczne	niezbyt często	niezbyt często	często
	Martwicze zapalenie naczyń			bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	niezbyt często	niezbyt często	
	Zespół zaburzeń oddechowych	rzadko		bardzo rzadko
	Zapalenie płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Obrzęk płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Kaszel		niezbyt często	
	Śródmiąższowa choroba płuc		bardzo rzadko ^{1,2}	
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)			bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	niezbyt często	niezbyt często	często
	Suchość błon śluzowych w jamie ustnej	niezbyt często	rzadko	
	Wzdęcia	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból brzucha	rzadko	niezbyt często	
	Zaparcia	rzadko		rzadko
	Dyspepsja	rzadko	niezbyt często	
	Wymioty	rzadko	niezbyt często	często
	Zapalenie żołądka	rzadko		
	Dyskomfort w jamie brzusznej		rzadko	rzadko
	Nudności			często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie trzustki			bardzo rzadko
	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby	rzadko ²	rzadko ²	
	Żółtaczka			rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zastój żółci			rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem)	rzadko	rzadko	
	Rumień	rzadko	rzadko	
	Świąd	rzadko	niezbyt często	
	Wysypka	rzadko	niezbyt często	często

	Nadmierne pocenie się	rzadko	niezbyt często	
	Pokrzywka	rzadko	rzadko	często
	Wyprysk		rzadko	
	Wysypka polekowa		rzadko	
	Toksyczna wysypka skórna		rzadko	
	Zespół toczniopodobny			bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło			rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy			częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	niezbyt często	niezbyt często	
	Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych)	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana
	Ból mięśni	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból stawów	rzadko	rzadko	
	Ból w kończynach (ból nóg)	rzadko	rzadko	
	Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)		rzadko	
	Toczeń rumieniowaty układowy	rzadko ¹		bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek		niezbyt często	częstość nieznana
	Ostra niewydolność nerek		niezbyt często	niezbyt często
	Cukromocz			rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	Zaburzenia erekcji	niezbyt często		często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często	
	Objawy grypopodobne	rzadko	rzadko	
	Ból	rzadko		
	Astenia (osłabienie)		niezbyt często	częstość nieznana
	Gorączka			częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	niezbyt często	rzadko	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	rzadko	niezbyt często	

	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	rzadko	rzadko	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	rzadko	rzadko	
	Zwiększenie stężenia hemoglobiny		rzadko	

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

² Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunktach poniżej

^a Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Posocznica

W badaniu PROFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

Po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie ustalono stopnia, w jakim można usunąć HCTZ za pomocą hemodializy.

Objawy: Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie HCTZ może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) przyspieszenie akcji serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwartmicznych produktów leczniczych.

Leczenie: Telmisartan nie jest usuwany przez hemofiltrację i nie podlega dializie. Pacjent powinien być ściśle obserwowany, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko podać sole i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery receptora angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07

Kinzalkomb jest produktem złożonym zawierającym bloker receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie tych składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Produkt leczniczy Kinzalkomb stosowany raz na dobę wywołuje efektywne i regularne zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym blokerem receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT₁). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznany jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godz. i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne HCTZ powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu klinicznym (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) u pacjentów nieodpowiadających na dawkę produktu złożonego 80 mg/12,5 mg, wykazano większy o 2,7/1,6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi dawki 80 mg/25 mg w porównaniu do pacjentów, u których leczenie kontynuowano za pomocą dawki 80 mg/12,5 mg. W badaniu kontrolnym (follow-up) z dawką 80 mg/25 mg, ciśnienie krwi ulegało dalszemu obniżeniu (prowadząc do całkowitego obniżenia o 11,5/9,9 mmHg; odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe).

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych podwójnie ślepych badań klinicznych kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartanu i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg/25 mg (n=2 121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg/25 mg.

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw. „rebound hypertension”).

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obciążoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8 542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8 576) lub grupy

otrzymującej jednocześnie telmisartan w dawce 80 mg i ramipryl w dawce 10 mg (n=8 502). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca). Pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w grupach przyjmujących telmisartan (16,7%) i ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10), p (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13. Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów przyjmujących telmisartan i ramipryl wynosił odpowiednio 11,6% i 11,8%.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2 954) lub placebo (n=2 972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI 0,81-1,05; $p=0,22$]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI 0,76-1,00, $p=0,048$)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PROfESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z blokerami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz pod nagłówkiem „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem HCTZ wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność osób z chorobą sercowo-naczyniową jest dotychczas niepoznany.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kinzalkomb we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nadciśnieniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Łączne podawanie HCTZ i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągane po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce, maksymalne stężenie HCTZ zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego HCTZ, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 64%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego ^{14}C telmisartanu glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C większa część podanej dawki (> 97%) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1 500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu (C_{max} i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów.

Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na lek lub zwiększonej częstości

występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawki. Zanotowano tendencję do większego stężenia HCTZ w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenia w osoczu. Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania eliminacji pozostał niezmienny u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji HCTZ jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji HCTZ był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100%. Okres półtrwania eliminacji pozostał nie zmieniony u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań przedklinicznych dotyczących produktu złożonego o ustalonej dawce wynoszącej 80 mg/25 mg. Poprzednie badania przedkliniczne dotyczące łącznego podawania telmisartanu i HCTZ u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem w dawkach powodujących ekspozycję porównywalną z klinicznymi dawkami terapeutycznymi, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokerów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu. Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z HCTZ w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Skrobia kukurydziana
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K25)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu wodorotlenek
Karboksymetyłoskrobia sodowa (typ A)
Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC/Al lub PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Wielkości opakowań:

- Blistry po 14, 28, 56 lub 98 tabletek lub
- Perforowane blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 28 x 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Kinzalkomb należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tych przypadkach nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/214/011-015

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać co 3 lata.

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E420).
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
98 tabletek
28 x 1 tabletka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister z 7 tabletkami

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze (28 x 1) lub blister zawierający inną liczbę tabletek niż 7

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E420).
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
98 tabletek
28 x 1 tabletka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister z 7 tabletkami

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze (28 x 1) lub blister zawierający inną liczbę tabletek niż 7

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E420).
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
98 tabletek
28 x 1 tabletka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister z 7 tabletkami

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister podzielny na dawki pojedyncze (28 x 1) lub blister zawierający inną liczbę tabletek niż 7

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki
telmisartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki telmisartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kinzalkomb i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kinzalkomb
3. Jak przyjmować lek Kinzalkomb
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kinzalkomb
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kinzalkomb i w jakim celu się go stosuje

Kinzalkomb jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych blokerami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną w organizmie, powodującą zwężenie naczyń krwionośnych, tym samym podwyższającą ciśnienie tętnicze. Telmisartan blokuje działanie angiotensyny II, w związku z czym naczynia krwionośne rozszerzają się, a ciśnienie tętnicze obniża.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Nieleczone podwyższone ciśnienie tętnicze może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w narządach, w niektórych przypadkach może być przyczyną powikłań, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar mózgu lub utrata wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się występowania żadnych objawów podwyższonego ciśnienia krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzać, czy mieści się on w prawidłowym zakresie wartości.

Lek Kinzalkomb jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane przez telmisartan stosowany oddzielnie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kinzalkomb

Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub pochodne sulfonamidów;

- po trzecim miesiącu ciąży. (Również należy unikać stosowania leku Kinzalkomb we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby, taka jak zastój żółci lub zwężenie dróg żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakkolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek lub bezmocz (mniej niż 100 ml moczu na dobę);
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę, przed zażyciem leku Kinzalkomb.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kinzalkomb należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (z nadmierną utratą wody z organizmu) lub ma niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemofiltracji;
- choroba nerek lub przeszczep nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych jednej nerki lub obu nerek);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie łącznie z zaburzeniem równowagi elektrolitowej);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku Kinzalkomb. Nielezione mogą prowadzić do trwałej utraty wzroku.
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazylem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku Kinzalkomb należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kinzalkomb należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb”.

- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazidu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po

przyjęciu leku Kinzalkomb u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli po przyjęciu leku Kinzalkomb u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerywaniu przyjmowania leku Kinzalkomb.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Kinzalkomb we wczesnym okresie ciąży, a nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazydem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchość błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu nadwrażliwości skóry na światło słoneczne, w postaci oparzeń słonecznych (np. zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiających się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Kinzalkomb.

Lek Kinzalkomb może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Kinzalkomb u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

Lek Kinzalkomb a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Kinzalkomb niżej wymienionych leków:

- preparaty litu, stosowane w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), tak jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon adrenokortykotropowy), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- jodowy środek kontrastowy stosowany do badania obrazowego;
- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, np. leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, np. heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany się stężenie potasu we krwi, takie jak leki nasecowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);
- leki stosowane w cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);
- kolestyramina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;
- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;

- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperyden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu nadciśnienia, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyna.

Lek Kinzalkomb może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby należy poradzić się lekarza celem dostosowania dawki innego leku podczas przyjmowania leku Kinzalkomb.

Działanie leku Kinzalkomb może być osłabione w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu).

Stosowanie leku Kinzalkomb z jedzeniem i alkoholem

Lek Kinzalkomb można przyjmować z pożywieniem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży.

Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Kinzalkomb przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Kinzalkomb. Lek Kinzalkomb nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek Kinzalkomb nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek Kinzalkomb mogą odczuwać zawroty głowy, zemdleć lub mieć uczucie wirowania. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Kinzalkomb zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Kinzalkomb zawiera cukier (laktozę)

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Kinzalkomb zawiera sorbitol

Lek zawiera 169 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

3. Jak przyjmować lek Kinzalkomb

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia. Lek Kinzalkomb można przyjmować podczas posiłku lub pomiędzy posiłkami. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek Kinzalkomb przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kinzalkomb

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie oznaki, jak niskie ciśnienie krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazidu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca, związane z jednoczesnym stosowaniem leków, takich jak glikozydy naparstnicy oraz niektórych leków antyarytmicznych. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Kinzalkomb

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica* (często nazywana zatruciem krwi), będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy, w tym zakończony zgonem); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów) albo bardzo rzadko (w przypadku toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Kinzalkomb.

Możliwe działania niepożądane leku Kinzalkomb:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)

Zawroty głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania, przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli), ból gardła, zapalenie zatok, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, małe stężenie sodu, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsenność), zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn (ból nóg), skurcze mięśni, aktywacja lub zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny system odpornościowy, co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), objawy grypopodobne, ból, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem Kinzalkomb, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych produktu.

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan, obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), kaszel, zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), senność, nieżyt żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), wysypka polekowa, toksyczna wysypka skórna, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien), zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)**

Częstość nieznana

Obrzęk naczynioruchowy jelit - po zastosowaniu podobnych produktów występował obrzęk w jelicie z takimi objawami jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

**Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Podwyższone stężenie tłuszczów we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi, zmniejszony apetyt.

Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Ostra niewydolność nerek.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, duże stężenie cukru we krwi, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka), nadmiar substancji żółciowych we krwi (zastój żółci), reakcje nadwrażliwości na światło, niekontrolowane stężenie glukozy we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, obecność cukrów w moczu (glukoza).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)

Nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), niezdolność szpiku kostnego do prawidłowego funkcjonowania, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, agranulocytoza), ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość), wzrost pH ze względu na małe stężenie chlorków we krwi (zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej, alkalozja hipochloremiczna), ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie), zapalenie trzustki, zespół toczniopodobny (choroba naśladująca tocznię rumieniowatą układową, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zapalenie naczyń krwionośnych (martwicze zapalenie naczyń).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie ślinianek, nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość aplastyczna), ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko — nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką — lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zaburzenia czynności nerek.

W odosobnionych przypadkach występowały niskie stężenia sodu, którym towarzyszyły objawy dotyczące mózgu lub nerwów (nudności, postępująca dezorientacja, brak zainteresowań lub energii).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kinzalkomb

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać lek w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Tabletkę leku Kinzalkomb należy wyjąć ze szczelnego blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kinzalkomb

- Substancjami czynnymi leku są: telmisartan i hydrochlorotiazyd.
Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, stearynian magnezu, skrobia kukurydziana, meglumina, mikrokryształiczna celuloza, powidon K25, czerwony tlenek żelaza (E172), wodorotlenek sodu, skrobi glikolan sodu (typ A), sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Kinzalkomb i co zawiera opakowanie

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletki to czerwono-białe, podłużne tabletki dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem „H4”.

Lek Kinzalkomb jest dostępny w blisterach zawierających 14, 28, 56 lub 98 tabletek, lub w blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 28 x 1 tabletka.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 35 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44 (0)118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki telmisartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kinzalkomb i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kinzalkomb
3. Jak przyjmować lek Kinzalkomb
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kinzalkomb
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kinzalkomb i w jakim celu się go stosuje

Kinzalkomb jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych blokerami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną w organizmie, powodującą zwężenie naczyń krwionośnych, tym samym podwyższającą ciśnienie tętnicze. Telmisartan blokuje działanie angiotensyny II, w związku z czym naczynia krwionośne rozszerzają się, a ciśnienie tętnicze obniża.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Nieleczone podwyższone ciśnienie tętnicze może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w narządach, w niektórych przypadkach może być przyczyną powikłań, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar mózgu lub utrata wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się występowania żadnych objawów podwyższonego ciśnienia krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzać, czy mieści się on w prawidłowym zakresie wartości.

Lek Kinzalkomb jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane przez telmisartan stosowany oddzielnie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kinzalkomb

Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub pochodne sulfonamidów;
- po trzecim miesiącu ciąży. (Również należy unikać stosowania leku Kinzalkomb we wczesnym okresie ciąży— patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby, taka jak zastój żółci lub zwężenie dróg żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek lub bezmocz (mniej niż 100 ml moczu na dobę);
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę, przed zażyciem leku Kinzalkomb.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kinzalkomb należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub ma niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemofiltracji;
- choroba nerek lub przeszczep nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych jednej nerki lub obu nerek);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie łącznie z zaburzeniem równowagi elektrolitowej);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku Kinzalkomb. Nielezione mogą prowadzić do trwałej utraty wzroku.
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku Kinzalkomb należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kinzalkomb należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb”.

- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Kinzalkomb u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli po przyjęciu leku Kinzalkomb u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Kinzalkomb.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Kinzalkomb we wczesnym okresie ciąży, a nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazydem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchość błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregoś z powyższych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu nadwrażliwości skóry na światło słoneczne, w postaci oparzeń słonecznych (np. zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiających się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Kinzalkomb.

Lek Kinzalkomb może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Kinzalkomb u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

Lek Kinzalkomb a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Kinzalkomb niżej wymienionych leków:

- preparaty litu, stosowane w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), tak jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon adrenokortykotropowy), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- jodowy środek kontrastowy stosowany do badania obrazowego;
- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, np. leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, np. heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany stężenia potasu we krwi, takie jak leki nasercowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna,

pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);

- leki stosowane w cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);
- kolestyramina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;
- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;
- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona, oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperiden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu nadciśnienia, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyna.

Lek Kinzalkomb może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby należy poradzić się lekarza celem dostosowania dawki innego leku podczas przyjmowania leku Kinzalkomb.

Działanie leku Kinzalkomb może być osłabione w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu).

Stosowanie leku Kinzalkomb z jedzeniem i alkoholem

Lek Kinzalkomb można przyjmować z pożywieniem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Kinzalkomb przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Kinzalkomb. Lek Kinzalkomb nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek Kinzalkomb nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek Kinzalkomb mogą odczuwać zawroty głowy, zemdleć lub mieć uczucie wirowania. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Kinzalkomb zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Kinzalkomb zawiera cukier (laktozę)

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Kinzalkomb zawiera sorbitol

Lek zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletkce. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Kinzalkomb

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkka na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia. Lek Kinzalkomb można przyjmować podczas posiłku lub pomiędzy posiłkami. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek Kinzalkomb przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kinzalkomb

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie oznaki, jak niskie ciśnienie krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca związane z jednoczesnym stosowaniem leków takich jak glikozydy naparstnicy oraz niektórych leków antyarytmicznych. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Kinzalkomb

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletkka nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica* (często nazywana zatruciem krwi), będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy, w tym zakończony zgonem); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów) albo bardzo rzadko (w przypadku toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka mogą wystąpić do 1

na 10 000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie; w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Kinzalkomb.

Możliwe działania niepożądane leku Kinzalkomb:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)

Zawroty głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania, przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli), ból gardła, zapalenie zatok, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, małe stężenie sodu, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsenność), zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn (ból nóg), skurcze mięśni, aktywacja lub zaostrzenie toczenia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny system odpornościowy, co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), objawy grypopodobne, ból, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem Kinzalkomb, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych produktu.

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan, obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), kaszel, zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), senność, nieżyt żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), wysypka polekowa, toksyczna wysypka skórna, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien), zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)**

Częstość nieznana

Obrzęk naczynioruchowy jelit - po zastosowaniu podobnych produktów występował obrzęk w jelicie z takimi objawami jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

**Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Podwyższone stężenie tłuszczów we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi, zmniejszony apetyt.

Niezbędne częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Ostra niewydolność nerek.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, duże stężenie cukru we krwi, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka), nadmiar substancji żółciowych we krwi (zastój żółci), reakcje nadwrażliwości na światło, niekontrolowane stężenie glukozy we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, obecność cukrów w moczu (glukozuria).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)

Nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), niezdolność szpiku kostnego do prawidłowego funkcjonowania, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, agranulocytoza), ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość), wzrost pH ze względu na małe stężenie chlorków we krwi (zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej, alkalozja hipochloremiczna), ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie), zapalenie trzustki, zespół toczniopodobny (choroba naśladująca tocznię rumieniowatą układową, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zapalenie naczyń krwionośnych (martwicze zapalenie naczyń).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie ślinianek, nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość aplastyczna), ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko — nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką — lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zaburzenia czynności nerek.

W odosobnionych przypadkach występowały niskie stężenia sodu, którym towarzyszyły objawy dotyczące mózgu lub nerwów (nudności, postępująca dezorientacja, brak zainteresowań lub energii).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki

zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kinzalkomb

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać lek w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Tabletkę leku Kinzalkomb należy wyjąć ze szczelnego blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kinzalkomb

- Substancjami czynnymi leku są: telmisartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, stearynian magnezu, skrobia kukurydziana, meglumina, mikrokryształiczna celuloza, powidon K25, czerwony tlenek żelaza (E172), wodorotlenek sodu, skrobi glikolan sodu (typ A), sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Kinzalkomb i co zawiera opakowanie

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletki to czerwono-białe, podłużne tabletki dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem „H8”.

Lek Kinzalkomb jest dostępny w blisterach zawierających 14, 28, 56 lub 98 tabletek, lub w blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 28 x 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego;

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 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44 (0)118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki telmisartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kinzalkomb i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kinzalkomb
3. Jak przyjmować lek Kinzalkomb
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kinzalkomb
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kinzalkomb i w jakim celu się go stosuje

Kinzalkomb jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych blokerami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną w organizmie, powodującą zwężenie naczyń krwionośnych, tym samym podwyższającą ciśnienie tętnicze. Telmisartan blokuje działanie angiotensyny II, w związku z czym naczynia krwionośne rozszerzają się, a ciśnienie tętnicze obniża.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Nieleczone podwyższone ciśnienie tętnicze może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w narządach, w niektórych przypadkach może być przyczyną powikłań, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar mózgu lub utrata wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się występowania żadnych objawów podwyższonego ciśnienia krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzać, czy mieści się on w prawidłowym zakresie wartości.

Lek Kinzalkomb jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane przez lek Kinzalkomb 80/12,5 mg lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani przez telmisartan lub hydrochlorotiazyd stosowany oddzielnie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kinzalkomb

Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub pochodne sulfonamidów;
- po trzecim miesiącu ciąży. (Również należy unikać stosowania leku Kinzalkomb we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby, taka jak zastój żółci lub zwężenie dróg żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakiegokolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek lub bezmocz (mniej niż 100 ml moczu na dobę);
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę, przed zażyciem leku Kinzalkomb.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kinzalkomb należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub ma niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemofiltracji;
- choroba nerek lub przeszczep nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych jednej nerki lub obu nerek);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie łącznie z zaburzeniem równowagi elektrolitowej);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku Kinzalkomb. Nielezione mogą prowadzić do trwałej utraty wzroku.
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazylem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku Kinzalkomb należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kinzalkomb należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
 Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb”.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazylu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po

przyjęciu leku Kinzalkomb u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli po przyjęciu leku Kinzalkomb u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerywaniu przyjmowania leku Kinzalkomb.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Kinzalkomb we wczesnym okresie ciąży, a nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazydem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchość błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu nadwrażliwości skóry na światło słoneczne, w postaci oparzeń słonecznych (np. zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiających się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Kinzalkomb.

Lek Kinzalkomb może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Kinzalkomb u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

Lek Kinzalkomb a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Kinzalkomb niżej wymienionych leków:

- preparaty litu, stosowane w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), tak jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon adrenokortykotropowy), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- jodowy środek kontrastowy stosowany do badania obrazowego;
- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, np. leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, np. heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany stężenia potasu we krwi, takie jak leki nasercowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);
- leki stosowane w cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);
- kolestyramina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;

- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;
- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperyden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu nadciśnienia, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Kinzalkomb” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- digoksyna.

Lek Kinzalkomb może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby należy poradzić się lekarza celem dostosowania dawki innego leku podczas przyjmowania leku Kinzalkomb.

Działanie leku Kinzalkomb może być osłabione w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu).

Stosowanie leku Kinzalkomb z jedzeniem i alkoholem

Lek Kinzalkomb można przyjmować z pożywieniem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży.

Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Kinzalkomb przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Kinzalkomb. Lek Kinzalkomb nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek Kinzalkomb nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek Kinzalkomb mogą odczuwać zawroty głowy, zemdleć lub mieć uczucie wirowania. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Kinzalkomb zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Kinzalkomb zawiera cukier (laktozę)

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Kinzalkomb zawiera sorbitol

Lek zawiera 338 mg sorbitolu w każdej tabletkce. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta

dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Kinzalkomb

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletką na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia. Lek Kinzalkomb można przyjmować podczas posiłku lub pomiędzy posiłkami. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek Kinzalkomb przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kinzalkomb

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie oznaki, jak niskie ciśnienie krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca związane z jednoczesnym stosowaniem leków takich jak glikozydy naparstnicy oraz niektórych leków antyarytmicznych. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Kinzalkomb

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletką nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. **Nie należy** stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica* (często nazywana zatruciem krwi), będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy, w tym zakończony zgonem); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów) albo bardzo rzadko (w przypadku toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie; w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem.

Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Kinzalkomb.

Możliwe działania niepożądane leku Kinzalkomb:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)

Zawroty głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania, przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli), ból gardła, zapalenie zatok, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, małe stężenie sodu, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsenność), zaburzenia snu, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn (ból nóg), skurcze mięśni, aktywacja lub zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny system odpornościowy, co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), objawy grypopodobne, ból, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem Kinzalkomb, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych produktu.

Telmisartan

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan, obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), kaszel, zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów)

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), senność, nieżyt żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), wysypka polekowa, toksyczna wysypka skórna, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien), zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)**

Częstość nieznana

Obrzęk naczynioruchowy jelit - po zastosowaniu podobnych produktów występował obrzęk w jelicie z takimi objawami jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

**Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Podwyższone stężenie tłuszczów we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów)

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi, zmniejszony apetyt.

Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów)

Ostra niewydolność nerek.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów)

Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, duże stężenie cukru we krwi, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka), nadmiar substancji żółciowych we krwi (zastój żółci), reakcje nadwrażliwości na światło, niekontrolowane stężenie glukozy we krwi u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, obecność cukrów w moczu (glukozuria).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów)

Nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), niezdolność szpiku kostnego do prawidłowego funkcjonowania, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, agranulocytoza), ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość), wzrost pH ze względu na małe stężenie chlorków we krwi (zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej, alkalozja hipochloremiczna), ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie), zapalenie trzustki, zespół toczniopodobny (choroba naśladująca tocznię rumieniowatą układową, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zapalenie naczyń krwionośnych (martwicze zapalenie naczyń).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie ślinianek, nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby krwinek (niedokrwistość aplastyczna), ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko — nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką — lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zaburzenia czynności nerek.

W odosobnionych przypadkach występowały niskie stężenia sodu, którym towarzyszyły objawy dotyczące mózgu lub nerwów (nudności, postępująca dezorientacja, brak zainteresowań lub energii).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kinzalkomb

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać lek w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Tabletkę leku Kinzalkomb należy wyjąć ze szczelnego blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tym przypadku nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kinzalkomb

- Substancjami czynnymi leku są: telmisartan i hydrochlorotiazyd.
Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, stearynian magnezu, skrobia kukurydziana, meglumina, mikrokryształiczna celuloza, powidon K25, żółty tlenek żelaza (E172), wodorotlenek sodu, skrobi glikolan sodu (typ A), sorbitol (E420).

Jak wygląda lek Kinzalkomb i co zawiera opakowanie

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletki to żółto-białe, podłużne tabletki dwuwarstwowe, z wytłoczonym kodem „H9”.

Lek Kinzalkomb jest dostępny w blisterach zawierających 14, 28, 56 lub 98 tabletek, lub w blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 28 x 1 tabletka.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44 (0)118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.