

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy, čo zodpovedá 107 mg bezvodnej laktózy.

Každá tableta obsahuje 169 mg sorbitolu (E420).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy, čo zodpovedá 107 mg bezvodnej laktózy.

Každá tableta obsahuje 338 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety

Červeno-biele podlhovasté 5,2 mm dvojvrstvové tablety s vyrytým číselným kódom 'H4'.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety

Červeno-biele podlhovasté 6,2 mm dvojvrstvové tablety s vyrytým číselným kódom 'H8'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Kinzalkomb fixná kombinácia dávky (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu (HCTZ) a 80 mg telmisartanu/12,5 mg HCTZ) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Fixná kombinácia dávky sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Kinzalmonom 40 mg
- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Kinzalmonom 80 mg

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, ale nenaznačujú nežiaduce účinky na obličky a úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Z dôvodu prítomnosti hydrochlorotiazidovej zložky je fixná kombinácia dávky kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Kinzalkomb podávať opatrne. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.3). Fixná kombinácia dávky je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kinzalkombu u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Používanie Kinzalkombu sa u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Tablety Kinzalkomb sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa prehltnúť celé s tekutinou. Kinzalkomb sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Kinzalkomb sa má uchovávať v uzavretom blistri kôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže HCTZ je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min, anúria).
- Úporná hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné používanie telmisartanu/HCTZ s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi

receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/HCTZ sa nesmie podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žľčovými poruchami alebo ťažkou pečeneovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľochou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má telmisartan/HCTZ používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečeneovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s telmisartanom/HCTZ.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

Telmisartan/HCTZ sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/HCTZ pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s telmisartanom/HCTZ sú u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy, najmä deplécia objemu a/alebo sodíka, sa pred podávaním Kinzalkombu majú upraviť.

Pri používaní HCTZ sa pozorovali ojedinelé prípady hyponatriémie sprevádzanej neurologickými príznakmi (nauzea, progresívna dezorientácia, apatia).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu/HCTZ sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť znášanlivosť glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zväžiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejavovať latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v lieku sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatrémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou lieku. Hoci pri telmisartane/HCTZ sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S telmisartanom/HCTZ sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií príštítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagnezémiu (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných blokátoroch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov – černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Ischemická choroba srdca

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na HCTZ sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie alebo s bronchiálnou astmou, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretik, vrátane HCTZ, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretik považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, následkom čoho je choroidálna efúzia s poruchou zorného poľa, akútna tranzitórna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfonamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke HCTZ (pozri časť 4.8). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Kinzalkomb sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Laktóza

Každá tableta obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Sorbitol

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety obsahuje 169 mg sorbitolu v každej tablete.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety obsahuje 338 mg sorbitolu v každej tablete. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Každá tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo sa hlásili prípady s blokátormi receptora angiotenzínu II (vrátane telmisartanu/HCTZ). Súbežné podávanie lítia a telmisartanu/HCTZ sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto látky predpísané v kombinácii HCTZ-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok HCTZ na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Jódové kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho funkčného zlyhania obličiek, a to najmä počas používania vysokých dávok jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej kontrastnej látky sa vyžaduje rehydratácia.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou HCTZ-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa telmisartan/HCTZ podáva s liekmi, ktoré ovplyvňujú poruchy sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes (čo zahŕňajú niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor na torsade de pointes.

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, disopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)

- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i. v.).

Digitalisové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitalisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávky antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s HCTZ.

Cholestyramín a kolestipolové živice

Absorpcia HCTZ je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových režimoch dávky, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretik a antihypertenzné účinky blokátorov receptora angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie blokátorov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pressorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok pressorických aminorov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť HCTZ potenciovaný.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávky urikozurík, pretože HCTZ môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávky probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávku vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zvyšovať hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofen, amiostín.

Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití telmisartanu/HCTZ u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním HCTZ počas tehotenstva sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku HCTZ môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženého objemu plazmy a hypoperfúzií placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní telmisartanu/HCTZ počas dojčenia, telmisartan/HCTZ sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených dojčiat.

Hydrochlorotiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie telmisartanu/HCTZ sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa telmisartan/HCTZ užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie fertility s fixnou kombináciou dávky ani s jednotlivými zložkami. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu a HCTZ na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kinzalkomb môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní antihypertenznej liečby, ako je telmisartan/HCTZ, sa občas môže vyskytnúť závrat, synkopa alebo vertigo.

Ak sa u pacientov vyskytnú nežiaduce udalosti, majú sa vyhýbať potenciálne nebezpečným úlohám, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri telmisartane/HCTZ bol porovnateľný s reakciami zaznamenanými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúškach zahrňujúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan plus HCTZ (835) alebo telmisartan samotný (636). Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zaznamenané vo všetkých klinických skúškach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) s telmisartanom plus HCTZ než s placebom sú ukázané nižšie podľa triedy orgánových systémov.

Známe nežiaduce reakcie sa vyskytli s každou zložkou podávanou samostatne, ktoré sa v klinických skúškach neukázali, sa môžu vyskytnúť počas liečby telmisartanom/HCTZ.

Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené s jednou zo zložiek, môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami s Kinzalkombom, a to aj keď sa nepozorovali v klinických skúškaniach s týmto liekom.

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu, použijúc nasledujúcu konvenciu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebo kontrolovaných štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA System Organ Class	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Hydrochlorotiazid
Infekcie a nákazy	sepsa vrátane smrteľných následkov		zriedkavé ²	
	bronchitída	zriedkavé		
	faryngitída	zriedkavé		
	sinusitída	zriedkavé		
	infekcia horných dýchacích ciest		menej časté	
	infekcia močových ciest		menej časté	
	cystitída		menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)			neznáme ²
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		menej časté	
	eozinofília		zriedkavé	
	trombocytopénia		zriedkavé	zriedkavé
	trombocytopenická purpura			zriedkavé
	aplastická anémia			neznáme
	hemolytická anémia			veľmi zriedkavé
	zlyhanie kostnej drene			veľmi zriedkavé
	leukopénia			veľmi zriedkavé
	agranulocytóza			veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia		zriedkavé	
	precitlivenosť		zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	menej časté		veľmi časté
	hyperurikémia	zriedkavé		časté
	hyponatriémia	zriedkavé	zriedkavé	časté
	hyperkaliémia		menej časté	
	hypoglykémia (u diabetických pacientov)		zriedkavé	
	hypomagneziémia			časté
	hyperkalcémia			zriedkavé
	hypochloremická alkalóza			veľmi zriedkavé
	znížená chuť do jedla			časté
	hyperlipidémia			veľmi časté
	hyperglykémia			zriedkavé

	diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný			zriedkavé
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté	zriedkavé	
	depresia	zriedkavé	menej časté	zriedkavé
	nespavosť	zriedkavé	menej časté	
	poruchy spánku	zriedkavé		zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté		zriedkavé
	synkopa	menej časté	menej časté	
	parestézia	menej časté		zriedkavé
	somnolencia		zriedkavé	
	bolesť hlavy			zriedkavé
Poruchy oka	porucha zraku	zriedkavé	zriedkavé	zriedkavé
	rozmazané videnie	zriedkavé		
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom			neznáme
	choroidálna efúzia			neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	menej časté	zriedkavé	
	arytmie	menej časté		zriedkavé
	bradykardia		menej časté	
Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	menej časté	
	ortostatická hypotenzia	menej časté	menej časté	časté
	nekrotizujúca vaskulitída			veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	menej časté	menej časté	
	ťažkosti s dýchaním	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pneumonitída	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pľúcny edém	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	kašeľ		menej časté	
	intersticiálne ochorenie pľúc		veľmi zriedkavé ^{1,2}	
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)			veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	menej časté	menej časté	časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé	
	plynatosť	menej časté	menej časté	
	bolesť brucha	zriedkavé	menej časté	
	zápcha	zriedkavé		zriedkavé
	dyspepsia	zriedkavé	menej časté	
	vracanie	zriedkavé	menej časté	časté
	gastritída	zriedkavé		
	abdominálny diskomfort		zriedkavé	zriedkavé
	nauzea			časté
	pankreatitída			veľmi zriedkavé

Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene	zriedkavé ²	zriedkavé ²	
	žltacka			zriedkavé
	cholestáza			zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém (vrátane smrteľných následkov)	zriedkavé	zriedkavé	
	erytém	zriedkavé	zriedkavé	
	pruritus	zriedkavé	menej časté	
	vyrážka	zriedkavé	menej časté	časté
	nadmerné potenie	zriedkavé	menej časté	
	urtikária	zriedkavé	zriedkavé	časté
	ekzém		zriedkavé	
	lieková vyrážka		zriedkavé	
	toxická kožná vyrážka		zriedkavé	
	syndróm podobný lupusu			veľmi zriedkavé
	fotosenzitívna reakcia			zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza			veľmi zriedkavé
	multiformný erytém			neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	
	svalové kŕče (kŕče v nohách)	menej časté	menej časté	neznáme
	myalgia	menej časté	menej časté	
	artralgia	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť v končatinách (bolesť nôh)	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť šľachy (príznaky podobné zápalu šliach)		zriedkavé	
	systémový lupus erythematosus	zriedkavé ¹		veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		menej časté	neznáme
	akútne zlyhanie obličiek		menej časté	menej časté
	glukozúria			zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektálna dysfunkcia	menej časté		časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v hrudníku	menej časté	menej časté	
	ochorenie podobné chrípke	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť	zriedkavé		
	asténia (slabosť)		menej časté	neznáme
	pyrexia			neznáme

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená kyselina močová v krvi	menej časté	zriedkavé	
	zvýšený kreatinín v krvi	zriedkavé	menej časté	
	zvýšená kreatíninfosfokináza v krvi	zriedkavé	zriedkavé	
	zvýšené pečenné enzýmy	zriedkavé	zriedkavé	
	znížený hemoglobín		zriedkavé	

¹ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

² Ďalšie informácie nájdete v odsekoch nižšie.

^a Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo ako aj telmisartan s rovnakou frekvenciou. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pre telmisartan (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných skúšaní. Nežiaduce reakcie uvedené vyššie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s 50-ročnými alebo staršími pacientmi s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Mnohé prípady abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytli u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PROFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezhom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Intestinálny angioedém

Po použití antagonistov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Stupeň odstránenia HCTZ hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie

HCTZ je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojennej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užívania a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA07

Kinzalkomb je kombinácia blokátora receptora angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. Kinzalkomb podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutickú dávku.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický blokátor receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT_1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT_1 , ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT_1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT_1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT_2 a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov. Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy elektrolytovej reabsorpcie, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie HCTZ znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s následnou zvýšenou stratou draslíka a bikarbonátov močom a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní HCTZ sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6-12 hodín.

Farmakodynamické účinky

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4-8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva

počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania na bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 mg a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúškach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (mieru rizika 1,03, 95 % CI 0,85-1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepriniesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00-2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Viac podrobných informácií, pozri vyššie v časti „Kardiovaskulárna prevencia“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba HCTZ znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23-1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68-4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa

pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7-2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0-4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7-10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kinzalkombom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie HCTZ a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú po 0,5-1,5 hodine po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg a 160 mg bola 42 % prípadne 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutической účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlorotiazid: Po perorálnom podaní fixnej kombinácie dávky sa maximálne koncentrácie HCTZ dosahujú približne po 1,0-3,0 hodinách po podaní. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie HCTZ bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa pevne viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), zväčša na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlorotiazid sa v plazme viaže zo 64 % na proteín a jeho zjavný distribučný objem je $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorázovej dávke ^{14}C značeného telmisartanu, glukuronid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ^{14}C -značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila stolicou ako biliárna exkrécia. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer výhradne v moči ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250-300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlorotiazidu je 10-15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20-160 mg s väčším než proporčným zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u špecifických populácií

Starší ľudia

U starších a mladších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaníach sa však u žien nepozorovali významne väčšie reakcie na krvný tlak alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávky. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám HCTZ ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou podstupujúcich dialýzu sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa u osôb s obličkovou nedostatočnosťou vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny a nie je možné ho odstrániť dialýzou. Počas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania HCTZ. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol počas vylučovania HCTZ zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je počas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a HCTZ normotenzným potkanom a psom dávky porovnateľné s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých zložiek samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátormi receptora angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou soli a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu. Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na samčiu ani samičiu fertilitu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myši sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách in vitro a tiež známky karcinogenity. Štúdie s HCTZ ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidón (K25)
Červený oxid železitý (E172)
Hydroxid sodný
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistre (PA/Al/PVC/Al alebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 alebo 10 tabliet.

Veľkosti balenia

- blister so 14, 28, 56 alebo 98 tabletami alebo
- perforovaný blister s jednotlivými dávkami 28 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kinzalkomb sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

Občas sa pozorovalo oddelenie vonkajšej vrstvy blistra od vnútornej vrstvy medzi jamkami blistra. Ak sa to stane, nie sú potrebné žiadne opatrenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety

EU/1/02/214/001-005

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety

EU/1/02/214/006-010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. Apríl 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. Apríl 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 99 mg monohydrátu laktózy, čo zodpovedá 94 mg bezvodnej laktózy.

Každá tableta obsahuje 338 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Žlto-biele podlhovasté 6,2 mm tablety s vyrytým číselným kódom 'H9'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Kinzalkomb fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorotiazidu (HCTZ)) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Kinzalkombom 80/12,5 (80 mg telmisartanu/12,5 mg HCTZ) alebo pacientom, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a HCTZ podávaných osobitne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Fixná kombinácia dávky sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Kinzalkombom 80 mg/12,5 mg alebo u pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a HCTZ podávaných osobitne.

Kinzalkomb je dostupný tiež v dávkach o sile 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, ale nenaznačujú nežiaduce účinky na obličky a úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Z dôvodu prítomnosti hydrochlorotiazidovej zložky je fixná kombinácia dávky kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Kinzalkomb podávať opatrne. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.3). Fixná kombinácia dávky je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kinzalkombu u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Používanie Kinzalkombu sa u detí a dospelých neodporúča.

Spôsob podávania

Tablety Kinzalkomb sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa prehltnúť celé s tekutinou. Kinzalkomb sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Kinzalkomb sa má uchovávať v uzavretom blistri kôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže HCTZ je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min, anúria).
- Úporná hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné používanie telmisartanu/HCTZ s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/HCTZ sa nesmie podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou pečennou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má telmisartan/HCTZ používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečenným ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s telmisartanom/HCTZ.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

Telmisartan/HCTZ sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/HCTZ pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s telmisartanom/HCTZ sú u pacientov s miernu až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy, najmä deplécia objemu a/alebo sodíka, sa pred podávaním Kinzalkombu majú upraviť.

Pri používaní HCTZ sa pozorovali ojedinelé prípady hyponatriémie sprevádzanej neurologickými príznakmi (nauzea, progresívna dezorientácia, apatia).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu/HCTZ sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť znášanlivosť glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v lieku sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatrémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou lieku. Hoci pri telmisartane/HCTZ sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S telmisartanom/HCTZ sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalcémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalcémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prístitých teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagneziémiu (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných blokátoroch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov - černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Ischemická choroba srdca

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na HCTZ sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie alebo s bronchiálnou astmou, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretík, vrátane HCTZ, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, následkom čoho je choroidálna efúzia s poruchou zorného poľa, akútna tranzitórna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfonamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke HCTZ (pozri časť 4.8). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Kinzalkomb sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Laktóza

Každá tableta obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sorbitol

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety obsahuje 338 mg sorbitolu v každej tablete. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Každá tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo sa hlásili prípady s blokátormi receptora angiotenzínu II (vrátane telmisartanu/HCTZ). Súbežné podávanie lítia a telmisartanu/HCTZ sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty).

Ak sú tieto látky predpísané s kombináciou HCTZ-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok HCTZ na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Jódové kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho funkčného zlyhania obličiek, a to najmä počas používania vysokých dávok jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej kontrastnej látky sa vyžaduje rehydratácia.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou HCTZ-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa telmisartan/HCTZ podáva s liekmi, ktoré ovplyvňujú poruchy sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes (čo zahŕňajú niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor na torsade de pointes.

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, disopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, terfenadín, vinkamín i.v.).

Digitalisové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitalisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávky antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s HCTZ.

Cholestyramín a kolestipolové živice

Absorpcia HCTZ je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových režimoch dávky, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretik a antihypertenzné účinky blokátorov receptora angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie blokátorov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zvážiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pressorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok pressorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť HCTZ potenciovaný.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávky urikozurík, pretože HCTZ môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávky probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávku vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperidén): môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zvyšovať hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofen, amiostín. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití telmisartanu/HCTZ u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním HCTZ počas tehotenstva sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku HCTZ môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženého objemu plazmy a hypoperfúzií placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní telmisartanu/HCTZ počas dojčenia, telmisartan/HCTZ sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených dojčiat.

Hydrochlorotiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie telmisartanu/HCTZ sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa telmisartan/HCTZ užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne štúdie fertility s fixnou kombináciou dávky ani s jednotlivými zložkami. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu a HCTZ na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kinzalkomb môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní antihypertenznej liečby, ako je telmisartan/HCTZ, sa občas môže vyskytnúť závrat, synkopa alebo vertigo.

Ak sa u pacientov vyskytnú nežiaduce udalosti, majú sa vyhýbať potenciálne nebezpečným úlohám, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri Kinzalkombe 80 mg/25 mg bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri Kinzalkombe 80 mg/12,5 mg. Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zaznamenané vo všetkých klinických skúškach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) s telmisartanom plus HCTZ než s placebom sú ukázané nižšie podľa triedy orgánových systémov.

Známe nežiaduce reakcie sa vyskytli s každou zložkou podávanou samostatne, ktoré sa v klinických skúškach neukázali, sa môžu vyskytnúť počas liečby telmisartanom/HCTZ.

Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené s jednou zo zložiek, môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami s Kinzalkombom, a to aj keď sa nepozorovali v klinických skúškach s týmto liekom.

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu, použijúc nasledujúcu konvenciu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebo kontrolovaných štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA System Organ Class	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Hydrochlorotiazid
Infekcie a nákazy	sepsa vrátane smrteľných následkov		zriedkavé ²	
	bronchitída	zriedkavé		
	faryngitída	zriedkavé		
	sinusitída	zriedkavé		
	infekcia horných dýchacích ciest		menej časté	
	infekcia močových ciest		menej časté	
	cystitída		menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)			neznáme ²
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		menej časté	
	eozinofília		zriedkavé	
	trombocytopénia		zriedkavé	zriedkavé
	trombocytopenická purpura			zriedkavé
	aplastická anémia			neznáme
	hemolytická anémia			veľmi zriedkavé
	zlyhanie kostnej drene			veľmi zriedkavé
	leukopénia			veľmi zriedkavé
	agranulocytóza			veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia		zriedkavé	
	precitlivenosť		zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	menej časté		veľmi časté
	hyperurikémia	zriedkavé		časté
	hyponatriémia	zriedkavé	zriedkavé	časté
	hyperkaliémia		menej časté	
	hypoglykémia (u diabetických pacientov)		zriedkavé	
	hypomagneziémia			časté
	hyperkalciémia			zriedkavé
	hypochloremická alkalóza			veľmi zriedkavé
	znížená chuť do jedla			časté
	hyperlipidémia			veľmi časté
	hyperglykémia			zriedkavé
	diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný			zriedkavé

Psychické poruchy	úzkosť	menej časté	zriedkavé	
	depresia	zriedkavé	menej časté	zriedkavé
	nespavosť	zriedkavé	menej časté	
	poruchy spánku	zriedkavé		zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté		zriedkavé
	synkopa	menej časté	menej časté	
	parestézia	menej časté		zriedkavé
	somnolencia		zriedkavé	
	bolesť hlavy			zriedkavé
Poruchy oka	porucha zraku	zriedkavé	zriedkavé	zriedkavé
	rozmazané videnie	zriedkavé		
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom			neznáme
	choroidálna efúzia			neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	menej časté	zriedkavé	
	arytmie	menej časté		zriedkavé
	bradykardia		menej časté	

Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	menej časté	
	ortostatická hypotenzia	menej časté	menej časté	časté
	nekrotizujúca vaskulitída			veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	menej časté	menej časté	
	ťažkosti s dýchaním	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pneumonitída	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pľúcny edém	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	kašeľ		menej časté	
	intersticiálne ochorenie pľúc		veľmi zriedkavé ^{1,2}	
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)			veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	menej časté	menej časté	časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé	
	plynatosť	menej časté	menej časté	
	bolesť brucha	zriedkavé	menej časté	
	zápcha	zriedkavé		zriedkavé
	dyspepsia	zriedkavé	menej časté	
	vracanie	zriedkavé	menej časté	časté
	gastritída	zriedkavé		
	abdominálny diskomfort		zriedkavé	zriedkavé
	nauzea			časté
	pankreatitída			veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žľových ciest	abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene	zriedkavé ²	zriedkavé ²	
	žltáčka			zriedkavé
	cholestáza			zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém (vrátane smrteľných následkov)	zriedkavé	zriedkavé	
	erytém	zriedkavé	zriedkavé	
	pruritus	zriedkavé	menej časté	
	vyrážka	zriedkavé	menej časté	časté
	nadmerné potenie	zriedkavé	menej časté	
	urtikária	zriedkavé	zriedkavé	časté
	ekzém		zriedkavé	
	lieková vyrážka		zriedkavé	
	toxická kožná vyrážka		zriedkavé	
	syndróm podobný lupusu			veľmi zriedkavé
	fotosenzitívna reakcia			zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza			veľmi zriedkavé
	multiformný erytém			neznáme

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	
	svalové kŕče (kŕče v nohách)	menej časté	menej časté	neznáme
	myalgia	menej časté	menej časté	
	artralgia	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť v končatinách (bolesť nôh)	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť šľachy (príznaky podobné zápalu šliach)		zriedkavé	
	systémový lupus erythematosus	zriedkavé ¹		veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		menej časté	neznáme
	akútne zlyhanie obličiek		menej časté	menej časté
	glukozúria			zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté		časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v hrudníku	menej časté	menej časté	
	ochorenie podobné chrípke	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť	zriedkavé		
	asténia (slabosť)		menej časté	neznáme
	pyrexia			neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená kyselina močová v krvi	menej časté	zriedkavé	
	zvýšený kreatinín v krvi	zriedkavé	menej časté	
	zvýšená kreatíninfosfokináza v krvi	zriedkavé	zriedkavé	
	zvýšené pečňové enzýmy	zriedkavé	zriedkavé	
	znížený hemoglobín		zriedkavé	

¹ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

² Ďalšie informácie nájdete v odsekoch nižšie.

^a Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo ako aj telmisartan s rovnakou frekvenciou. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pre telmisartan (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných skúšaní. Nežiaduce reakcie uvedené vyššie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s 50-ročnými alebo staršími pacientmi s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Mnohé prípady abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytli u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PROFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Intestinálny angioedém

Po použití antagonistov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Stupeň odstránenia HCTZ hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie HCTZ je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmií spojených so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná.

Liečba závisí od času užívania a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs) a diuretiká, ATC kód: C09DA07

Kinzalkomb je kombinácia blokátora receptora angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. Kinzalkomb podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutической dávky.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický blokátor receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT₁).

Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály.

Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov. Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy elektrolytovej reabsorpcie, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie HCTZ znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s následnou zvýšenou stratou draslíka a bikarbonátov močom a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní HCTZ sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6-12 hodín.

Farmakodynamické účinky

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4-8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania na bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 mg a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinaprilom).

V dvojito slepej kontrolovanej klinickej štúdii (účinnosť vyhodnotená u n = 687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na kombináciu 80 mg/12,5 mg, bolo preukázané (rozdiely v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty), že účinok bol postupne znižujúci na krvný tlak pri kombinácii 80 mg/25 mg v porovnaní s následnou liečbou pri kombinácii 80 mg/12,5 mg o 2,7/1,6 mm Hg SKT/DKT). V nadväzujúcej štúdii pri kombinácii 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mm Hg (SKT/DKT)).

V spoločnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito slepých, placebom kontrolovaných klinických štúdiách oproti 160 mg/25 mg valsartanu/hydrochlorotiazidu (účinnosť vyhodnotená u n = 2 121 pacientov) bol preukázaný (rozdiely v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty) signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2/1,2 mm Hg (SKT/DKT) v prospech kombinácie 80 mg/25 mg telmisartanu/hydrochlorotiazidu.

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúškach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenencia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (miera rizika 1,03, 95 % CI 0,85-1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepriniesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 %

interval spoľahlivosti 1,00-2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Viac podrobných informácií, pozri vyššie v časti „Kardiovaskulárna prevencia“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba HCTZ znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinky fixnej kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23-1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68-4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7-2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0-4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7-10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kinzalkombom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie HCTZ a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú po 0,5-1,5 hodine po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg a 160 mg bola 42 % prípadne 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlorotiazid: Po perorálnom podaní fixnej kombinácie dávky sa maximálne koncentrácie HCTZ dosahujú približne po 1,0-3,0 hodinách po podaní. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie HCTZ bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa pevne viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), zväčša na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlorotiazid sa v plazme viaže zo 64 % na proteín a jeho zjavný distribučný objem je $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorázovej dávke ^{14}C značeného telmisartanu, glukuronid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ^{14}C -značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila stolicou ako biliárna exkrécia. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer výhradne v moči ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250-300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlorotiazidu je 10-15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20-160 mg s väčším než proporčným zvýšením plazmatických koncentrácií ($C_{\max}$ a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u špecifických populácií

Starší ľudia

U starších a mladších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaníach sa však u žien nepozorovali významne väčšie reakcie na krvný tlak alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávky. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám HCTZ ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou podstupujúcich dialýzu sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa u osôb s obličkovou nedostatočnosťou vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny a nie je možné ho odstrániť dialýzou. Počas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania HCTZ. V typickej štúdii s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol počas vylučovania HCTZ zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je počas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli robené žiadne dodatočné predklinické štúdie fixnej kombinácie dávky lieku 80 mg/25 mg. V predchádzajúcich predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a HCTZ normotenzným potkanom a psom, v dávke porovnateľnej s klinickými terapeutickými dávkami, nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých zložiek samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátormi receptora angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou soli a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu. Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na samčiu ani samičiu fertilitu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myší sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantná klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* a tiež známky karcinogenity. Štúdie s HCTZ ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidón (K25)
Žltý oxid železitý (E172)
Hydroxid sodný
Sodná soľ karboxymetylskróbu (typ A)

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistre (PA/Al/PVC/Al alebo PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 alebo 10 tabliet.

Veľkosti balenia:

- blister so 14, 28, 56 alebo 98 tabletami alebo
- perforovaný blister s jednotlivými dávkami 28 x 1 tableta.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kinzalkomb sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

Občas sa pozorovalo oddelenie vonkajšej vrstvy blistra od vnútornej vrstvy medzi jamkami blistra. Ak sa to stane, nie sú potrebné žiadne opatrenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/214/011-015

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. Apríl 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. Apríl 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP sa predkladá každé tri roky.

Aktualizovaný RMP je tiež potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
98 tabliet
28 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (Logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

PO
UT
ST
ŠT
PI
SO
NE

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s jednotlivými dávkami (balenie 28 x 1 tableta) alebo iný ako 7 početný blister

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (Logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka****1. NÁZOV LIEKU**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
98 tabliet
28 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (Logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

PO
UT
ST
ŠT
PI
SO
NE

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s jednotlivými dávkami (balenie 28 x 1 tableta) alebo iný ako 7 početný blister

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (Logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka****1. NÁZOV LIEKU**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
98 tabliet
28 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (Logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

PO
UT
ST
ŠT
PI
SO
NE

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s jednotlivými dávkami (balenie 28 x 1 tableta) alebo iný ako 7 početný blister

1. NÁZOV LIEKU

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer (Logo)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety telmisartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kinzalkomb a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kinzalkomb
3. Ako užívať Kinzalkomb
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kinzalkomb
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kinzalkomb a na čo sa používa

Kinzalkomb je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

- Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných blokátory receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára vo vašom tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote. Pred výskytom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

Kinzalkomb sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný používaním samotného telmisartanu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kinzalkomb

Neužívajte Kinzalkomb

- ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- keď ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfonamidu,
- ak ste tehotná dlhšie 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Kinzalkombu vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie),

- keď máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie ťažké ochorenie pečene,
- keď máte závažné ochorenie obličiek alebo anúriu (menej ako 100 ml moču za deň),
- keď váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú,
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, skôr ako začnete užívať Kinzalkomb, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kinzalkomb, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo keď máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby (tablety na odvodnenie), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracaním alebo ste na hemofiltrácii.
- ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
- obličková arteriálna stenóza (zúžením krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- cukrovka.
- dna.
- zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a soli v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
- ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“) – choroba, kde imunitný systém napadá telo.
- liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania Kinzalkombu. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
- ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Kinzalkombu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

Predtým, ako začnete užívať Kinzalkomb, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibitor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Kinzalkomb“.
- ak užívate digoxín.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Kinzalkomb vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa u vás po užití lieku Kinzalkomb vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu Kinzalkombom.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Kinzalkomb sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a musí sa vysadiť, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace.

Keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto štádiu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov vo Vašom tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú sucho v ústach, slabosť, apatiu, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenanie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestézou, informujte svojho lekára o tom, že užívate Kinzalkomb.

Kinzalkomb môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

Deti a dospievajúci

Užívanie Kinzalkombu u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Kinzalkomb

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. váš lekár vám možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré lieky. Vztahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Kinzalkombom:

- lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky spojené s nízkym obsahom draslíka (hypokalémia), ako sú diuretiká (tablety na odvodnenie), laxatíva (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednison), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti plesniam), karbenoxolón (používal sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylofenitolínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
- jódové kontrastné látky používané pri zobrazovacích vyšetreniach.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory, cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulancium).
- lieky, ktoré sú ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky, ktoré majú kontrolovať váš srdcový rytmus (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky, ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacín, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
- lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne prípravky, ako je metformín).
- cholestyramín a kolestipol, lieky na znižovanie hodnôt tukov v krvi.
- lieky na zvyšovanie krvného tlaku, ako je noradrenalín.
- lieky spôsobujúce svalové uvoľnenie, ako je tubokurárín.
- výživové doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D.
- anticholinergiká (lieky používané na liečbu rôznych ochorení, ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, ochorenie motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze) ako je atropín a biperidén.
- amantadín (liek, ktorý sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby a zároveň v liečbe alebo ako prevencia niektorých chorôb spôsobených vírusmi).
- iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Kinzalkomb“ a „Upozornenia a opatrenia“).
- digoxín.

Kinzalkomb môže zvýšiť účinok iných liekov, znižujúcich krvný tlak, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín). Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku vášho iného lieku, ktorý užívate s Kinzalkombom, poraďte sa so svojim lekárom.

Účinok Kinzalkombu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. aspirín alebo ibuprofén).

Kinzalkomb a jedlo a alkohol

Kinzalkomb môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojim lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles vášho krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo že pocítite mdloby.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám váš lekár odporučí vysadiť Kinzalkomb skôr ako otehotníte alebo ihneď ako zistíte, že ste tehotná, a odporučí vám užívať iný liek namiesto Kinzalkombu. Kinzalkomb sa neodporúča v priebehu tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiacoch tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Kinzalkomb sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia pri užívaní Kinzalkombu majú závraty, omdlievajú alebo majú pocit, že sa všetko okolo nich točí. Ak sa u vás vyskytnú niektoré z týchto účinkov, nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje.

Kinzalkomb obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kinzalkomb obsahuje mliečny cukor (laktózu)

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Kinzalkomb obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 169 mg sorbitolu v každej tablete.

3. Ako užívať Kinzalkomb

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Kinzalkombu je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase. Kinzalkomb môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste Kinzalkomb užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg telmisartanu jedenkrát za deň.

Ak užijete viac Kinzalkombu, ako máte

Ak omylom užijete priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, závrat, vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

Ak zabudnete užiť Kinzalkomb

Ak zabudnete užiť dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa* (často nazývaná „otrava krvi“, je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela), náhly opuch kože a slizníc (angioedém vrátane smrteľných následkov), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) alebo veľmi zriedkavé (toxická epidermálna nekrolýza, môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartane, avšak pre Kinzalkomb sa nedá vylúčiť.

Možné vedľajšie účinky Kinzalkombu:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), poruchy srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skrátený dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku a zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Zápal pľúc (bronchitída), bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, zvýšená hladina kyseliny močovej, nízke hladiny sodíka, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha spánku, porucha videnia, rozmazané videnie, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie ako svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín (bolesť nôh), svalové kŕče, aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje

bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), ochorenie podobné chrípke, bolesť, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeňových enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky zaznamenané u jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšie účinky na Kinzalkomb, aj keď sa nezaznamenali v klinických skúšaniach s týmto liekom.

Telmisartan

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, infekcia močového mechúra, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), kašeľ, poškodená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), ospalosť, žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), lieková vyrážka, toxická lieková vyrážka, bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach), znížený hemoglobín (krvná bielkovina).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc)**.

Neznáme

Intestinálny angioedém: po použití podobných liekov bol hlásený opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

* Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

**Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Nie je však známe, či to spôsobil telmisartan.

Hydrochlorotiazid

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

Zvýšené hladiny tukov v krvi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčička v krvi, znížená chuť do jedla.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Akútne zlyhanie obličiek.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, vysoká hladina cukru v krvi, bolesť hlavy, nepríjemný pocit v bruchu, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka), nadbytok žlčových látok v krvi (cholestáza), fotosenzitívna reakcia, nekontrolované hladiny glukózy v krvi u pacientov s diagnózou cukrovky, cukry v moči (glukozúria).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Abnormálny rozpad červených krviniek (hemolytická anémia), neschopnosť kostnej drene správne fungovať, znížený počet bielych krviniek (leukopénia, agranulocytóza), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť), zvýšená hodnota pH v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi (narušená acidobázická rovnováha, hypochloremická alkalóza), akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť), zápal pankreasu, syndróm podobný lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), nedostatok krviniek (aplastická anémia), zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), poruchy kože ako zápal žil v koži, zvýšenú citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, porucha funkcie obličiek.

V ojedinelých prípadoch sa vyskytujú nízke hladiny sodíka sprevádzané príznakmi spojenými s mozgom alebo nervami (pocit nevoľnosti, postupujúca dezorientácia, nezáujem a nedostatok energie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kinzalkomb

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tabletú Kinzalkombu vyberte zo zataveného blistra iba bezprostredne pred užitím.

Niekedy sa pozorovalo, že sa vonkajšia vrstva blistra oddelila od vnútornej medzi jamkami blistra. Ak sa to stane nie je potrebné robiť žiadne opatrenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Kinzalkomb obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidón K25, červený oxid železitý (E172), hydroxid sodný, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), sorbitol (E420).

Ako vyzerá Kinzalkomb a obsah balenia

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablety sú červeno-biele, dvojvrstvé podlhovasté tablety s vyrytým logom spoločnosti a kódom 'H4'.

Kinzalkomb sa dodáva v blistroch obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet alebo v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 28 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety telmisartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kinzalkomb a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kinzalkomb
3. Ako užívať Kinzalkomb
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kinzalkomb
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kinzalkomb a na čo sa používa

Kinzalkomb je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

- Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných blokátory receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára vo vašom tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote.

Pred výskytom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

Kinzalkomb sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný používaním samotného telmisartanu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kinzalkomb

Neužívajte Kinzalkomb

- ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfonamidu,
- ak ste tehotná dlhšie 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Kinzalkombu vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie),

- keď máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie ťažké ochorenie pečene,
- keď máte závažné ochorenie obličiek alebo anúriu (menej ako 100 ml moču za deň),
- keď váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú,
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, skôr ako začnete užívať Kinzalkomb, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kinzalkomb, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa u vás niekedy vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo keď máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby (tablety na odvodnenie), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracaním alebo ste na hemofiltrácii.
- ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
- obličková arteriálna stenóza (zúžením krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- cukrovka.
- dna.
- zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a solí v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
- ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“) – choroba, kde imunitný systém napadá telo.
- liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania Kinzalkombu. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
- ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Kinzalkombu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

Predtým, ako začnete užívať Kinzalkomb, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibitor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Kinzalkomb“.
- ak užívate digoxín.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Kinzalkomb vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa u vás po užití lieku Kinzalkomb vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu Kinzalkombom.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Kinzalkomb sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a musí sa vysadiť, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace.

Keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto štádiu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov vo Vašom tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú sucho v ústach, slabosť, apatiu, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenenie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestézou, informujte svojho lekára o tom, že užívate Kinzalkomb.

Kinzalkomb môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

Deti a dospievajúci

Užívanie Kinzalkombu u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Kinzalkomb

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár vám možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo môže urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré lieky. Vztahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Kinzalkombom:

- lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky spojené s nízkym obsahom draslíka (hypokaliémia), ako sú diuretiká ('tablety na odvodnenie'), laxatíva (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednison), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti plesniam), karbenoxolón (používal sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylopenicilínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
- jódové kontrastné látky používané pri zobrazovacích vyšetreniach.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory, cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulancium).
- lieky, ktoré sú ovplyvnené zmenami draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky, ktoré majú kontrolovať váš srdcový rytmus (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky, ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacín, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
- lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne prípravky, ako je metformín).
- cholestyramín a kolestipol, lieky na znižovanie hodnôt tukov v krvi.
- lieky na zvyšovanie krvného tlaku, ako je noradrenalín.
- lieky spôsobujúce svalové uvoľnenie, ako je tubokurárín.
- výživové doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D.
- anticholinergiká (lieky používané na liečbu rôznych ochorení, ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, ochorenie motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze) ako je atropín a biperidén.
- amantadín (liek, ktorý sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby a zároveň v liečbe alebo ako prevencia niektorých chorôb spôsobených vírusmi). iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti, lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Kinzalkomb“ a „Upozornenia a opatrenia“).
- digoxín.

Kinzalkomb môže zvýšiť účinok iných liekov, znižujúcich krvný tlak, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín).

Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku vášho iného lieku, ktorý užívate s Kinzalkombom, poraďte sa so svojim lekárom.

Účinok Kinzalkombu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. aspirín alebo ibuprofén).

Kinzalkomb a jedlo a alkohol

Kinzalkomb môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojim lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles vášho krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo že pocítite mdloby.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám váš lekár odporučí vysadiť Kinzalkomb skôr ako otehotníte alebo ihneď ako zistíte, že ste tehotná, a odporučí vám užívať iný liek namiesto Kinzalkombu. Kinzalkomb sa neodporúča v priebehu tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiacoch tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Kinzalkomb sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia pri užívaní Kinzalkombu majú závraty, omdlievajú alebo majú pocit, že sa všetko okolo nich točí. Ak sa u vás vyskytnú niektoré z týchto účinkov, neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje.

Kinzalkomb obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kinzalkomb obsahuje mliečny cukor (laktózu)

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Kinzalkomb obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 338 mg sorbitolu v každej tablete. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete alebo dostanete tento liek.

3. Ako užívať Kinzalkomb

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase.

Kinzalkomb môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste Kinzalkomb užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg telmisartanu jedenkrát za deň.

Ak užijete viac Kinzalkombu, ako máte

Ak omylom užijete priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

Ak zabudnete užít Kinzalkomb

Ak zabudnete užít dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa* (často nazývaná „otrava krvi“, je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela), náhly opuch kože a slizníc (angioedém vrátane smrteľných následkov), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) alebo veľmi zriedkavé (toxická epidermálna nekrolýza, môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartane, avšak pre Kinzalkomb sa nedá vylúčiť.

Možné vedľajšie účinky Kinzalkombu:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), poruchy srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skrátený dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku a zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Zápal pľúc (bronchitída), bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, zvýšená hladina kyseliny močovej, nízke hladiny sodíka, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha spánku, porucha videnia, rozmazané videnie, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie ako svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín (bolesť nôh), svalové kŕče, aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje

bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), ochorenie podobné chrípke, bolesť, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeňových enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky zaznamenané u jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšie účinky na Kinzalkomb, aj keď sa nezaznamenali v klinických skúšaníach s týmto liekom.

Telmisartan

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, infekcia močového mechúra, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), kašeľ, poškodená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), ospalosť, žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), lieková vyrážka, toxická lieková vyrážka, bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach), znížený hemoglobín (krvná bielkovina).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc) **.

Neznáme

Intestinálny angioedém: po použití podobných liekov bol hlásený opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

*Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

** Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Nie je však známe, či to spôsobil telmisartan.

Hydrochlorotiazid

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

Zvýšené hladiny tukov v krvi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčíka v krvi, znížená chuť do jedla.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Akútne zlyhanie obličiek.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, vysoká hladina cukru v krvi, bolesť hlavy, nepríjemný pocit v bruchu, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka), nadbytok žlčových látok v krvi (cholestáza), fotosenzitívna reakcia, nekontrolované hladiny glukózy v krvi u pacientov s diagnózou cukrovky, cukry v moči (glukozúria).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Abnormálny rozpad červených krviniek (hemolytická anémia), neschopnosť kostnej drene správne fungovať, znížený počet bielych krviniek (leukopénia, agranulocytóza), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť), zvýšená hodnota pH v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi (narušená acidobázická rovnováha, hypochloremická alkalóza), akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť), zápal pankreasu, syndróm podobný lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), nedostatok krviniek (aplastická anémia), zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), poruchy kože ako zápal žil v koži, zvýšenú citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, porucha funkcie obličiek.

V ojedinelých prípadoch sa vyskytujú nízke hladiny sodíka sprevádzané príznakmi spojenými s mozgom alebo nervami (pocit nevoľnosti, postupujúca dezorientácia, nezáujem a nedostatok energie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kinzalkomb

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tabletú Kinzalkombu vyberte zo zataveného blistra iba bezprostredne pred užitím.

Niekedy sa pozorovalo, že sa vonkajšia vrstva blistra oddelila od vnútornej medzi jamkami blistra. Ak sa to stane, nie je potrebné robiť žiadne opatrenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Kinzalkomb obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidón K25, červený oxid železitý (E172), hydroxid sodný, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), sorbitol (E420).

Ako vyzerá Kinzalkomb a obsah balenia

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablety sú červeno-biele, dvojvrstvé podlhovasté tablety s vyrytým logom spoločnosti a kódom 'H8'.

Kinzalkomb sa dodáva v blistroch obsahujúcich 14, 28, 56 alebo 98 tabliet alebo v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 28 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety telmisartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kinzalkomb a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kinzalkomb
3. Ako užívať Kinzalkomb
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kinzalkomb
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kinzalkomb a na čo sa používa

Kinzalkomb je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

- Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných blokátory receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára vo vašom tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch. čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote. Pred výskytom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

Kinzalkomb sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný používaním Kinzalkombu 80/12,5 mg alebo u pacientov predtým stabilizovaných podaním telmisartanu a hydrochlorotiazidu, každého samostatne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kinzalkomb

Neužívajte Kinzalkomb

- ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfonamidu
- ak ste tehotná dlhšie 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Kinzalkombu vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie)

- keď máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie ťažké ochorenie pečene
- keď máte závažné ochorenie obličiek alebo anúriu (menej ako 100 ml moču za deň)
- keď váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, skôr ako začnete užívať Kinzalkomb, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kinzalkomb, obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo keď máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby ('tablety na odvodnenie'), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracaním alebo ste na hemofiltrácii.
- ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
- obličková arteriálna stenóza (zúžením krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- cukrovka.
- dna.
- zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a solí v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
- ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“) – choroba, kde imunitný systém napadá telo.
- liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania Kinzalkombu. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
- ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Kinzalkombu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

Predtým, ako začnete užívať Kinzalkomb, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibitor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskiren.
 Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Kinzalkomb“.
- ak užívate digoxín.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Kinzalkomb vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa u vás po užití lieku Kinzalkomb vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu Kinzalkombom.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Kinzalkomb sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a musí sa vysadiť, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace.

Keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto štádiu (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov vo vašom tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú sucho v ústach, slabosť, apatiu, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenanie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestézou, informujte svojho lekára o tom, že užívate Kinzalkomb.

Kinzalkomb môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

Deti a dospelí

Užívanie Kinzalkombu u detí a dospelých do 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Kinzalkomb

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár vám možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré lieky. Vztahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Kinzalkombom:

- lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky spojené s nízkym obsahom draslíka (hypokaliémia), ako sú diuretiká ('tablety na odvodnenie'), laxatíva (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednison), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti plesniam), karbenoxolón (používal sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylofenicolínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
- jódové kontrastné látky používané pri zobrazovacích vyšetreniach.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory, cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulancium).
- lieky, ktoré sú ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky, ktoré majú kontrolovať váš srdcový rytmus (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky, ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacin, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
- lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne prípravky, ako je metformín).
- cholestyramín a kolestipol, lieky na znižovanie hodnôt tukov v krvi.
- lieky na zvyšovanie krvného tlaku, ako je noradrenalin.
- lieky spôsobujúce svalové uvoľnenie, ako je tubokurárín.
- výživové doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D.
- anticholinergiká (lieky používané na liečbu rôznych ochorení, ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, ochorenie motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze), ako je atropín a biperidén.
- amantadín (liek, ktorý sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby a zároveň v liečbe alebo ako prevencia niektorých chorôb spôsobených vírusmi).
- iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidné zápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
- ak užívate inhibítory ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Kinzalkomb“ a „Upozornenia a opatrenia“).
- digoxín.

Kinzalkomb môže zvýšiť účinok iných liekov, znižujúcich krvný tlak, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín).

Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku vášho iného lieku, ktorý užívate s Kinzalkombom, poraďte sa so svojim lekárom.

Účinok Kinzalkombu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. aspirín alebo ibuprofén).

Kinzalkomb a jedlo a alkohol

Kinzalkomb môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojim lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles vášho krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo že pocítite mdloby.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám váš lekár odporučí vysadiť Kinzalkomb skôr ako otehotníte alebo ihneď ako zistíte, že ste tehotná, a odporučí vám užívať iný liek namiesto Kinzalkombu. Kinzalkomb sa neodporúča v priebehu tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, keďže môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiacoch tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Kinzalkomb sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia pri užívaní Kinzalkombu majú závraty, omdlievajú alebo majú pocit, že sa všetko okolo nich točí. Ak sa u vás vyskytnú niektoré z týchto účinkov, nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje.

Kinzalkomb obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kinzalkomb obsahuje mliečny cukor (laktózu)

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Kinzalkomb obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 338 mg sorbitolu v každej tablete. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete alebo dostanete tento liek.

3. Ako užívať Kinzalkomb

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase. Kinzalkomb môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste Kinzalkomb užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg telmisartanu jedenkrát za deň.

Ak užijete viac Kinzalkombu, ako máte

Ak omylom užijete priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

Ak zabudnete užít Kinzalkomb

Ak zabudnete užít dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete, a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa* (často nazývaná „otrava krvi“, je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela), náhly opuch kože a slizníc (angioedém vrátane smrteľných následkov), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) alebo veľmi zriedkavé (toxická epidermálna nekrolýza, môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartane, avšak pre Kinzalkomb sa nedá vylúčiť.

Možné vedľajšie účinky Kinzalkombu:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), poruchy srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skrátený dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku a zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Zápal pľúc (bronchitída), bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, zvýšená hladina kyseliny močovej, nízke hladiny sodíka, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha spánku, porucha videnia, rozmazané videnie, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie ako svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín (bolesť nôh), svalové kŕče, aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje

bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), ochorenie podobné chrípke, bolesť, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeňových enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky zaznamenané u jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšie účinky na Kinzalkomb, aj keď sa nezaznamenali v klinických skúšaníach s týmto liekom.

Telmisartan

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, infekcia močového mechúra, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), kašeľ, poškodená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), ospalosť, žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), lieková vyrážka, toxická lieková vyrážka, bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach), znížený hemoglobín (krvná bielkovina).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc) **.

Neznáme

Intestinálny angioedém: po použití podobných liekov bol hlásený opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

* Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

** Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Nie je však známe, či to spôsobil telmisartan.

Hydrochlorotiazid

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid sa hlásili nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

Zvýšené hladiny tukov v krvi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčíka v krvi, znížená chuť do jedla.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Akútne zlyhanie obličiek.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, vysoká hladina cukru v krvi, bolesť hlavy, nepríjemný pocit v bruchu, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka), nadbytok žlčových látok v krvi (cholestáza), fotosenzitívna reakcia, nekontrolované hladiny glukózy v krvi u pacientov s diagnózou cukrovky, cukry v moči (glukozúria).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Abnormálny rozpad červených krviniek (hemolytická anémia), neschopnosť kostnej drene správne fungovať, znížený počet bielych krviniek (leukopénia, agranulocytóza), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť), zvýšená hodnota pH v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi (narušená acidobázická rovnováha, hypochloremická alkalóza), akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť), zápal pankreasu, syndróm podobný lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), nedostatok krviniek (aplastická anémia), zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), poruchy kože ako zápal žil v koži, zvýšenú citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, porucha funkcie obličiek.

V ojedinelých prípadoch sa vyskytujú nízke hladiny sodíka sprevádzané príznakmi spojenými s mozgom alebo nervami (pocit nevoľnosti, postupujúca dezorientácia, nezáujem a nedostatok energie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kinzalkomb

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tabletú Kinzalkombu vyberte zo zataveného blistra iba bezprostredne pred užitím.

Niekedy sa pozorovalo, že sa vonkajšia vrstva blistra oddelila od vnútornej medzi jamkami blistra. Ak sa to stane nie je potrebné robiť žiadne opatrenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Kinzalkomb obsahuje**

- Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidón K25, žltý oxid železitý (E172), hydroxid sodný, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), sorbitol (E420).

Ako vyzerá Kinzalkomb a obsah balenia

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablety sú žltobiele, dvojvrstvé podlhovasté tablety s vyrytým logom spoločnosti a kódom 'H9'.

Kinzalkomb sa dodáva v blistroch obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet alebo v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 28 x 1 tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.