PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITAVNI SASTAV

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 112 mg laktoze hidrata što odgovara 107 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 169 mg sorbitola (E420).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 112 mg laktoze hidrata što odgovara 107 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
Crveno-bijele dvoslojne duguljaste tablete duljine 5,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H4'.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
Crveno-bijele dvoslojne duguljaste tablete duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H8'.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kinzalkomb je kombinacija fiksne doze (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida (HCTZ) i 80 mg telmisartana i 12,5 mg HCTZ-a), indicirana kod odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odgovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Lijek koji više nije odobren

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira Kinzalmonom 40 mg
- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira Kinzalmonom 80 mg

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije bubrega
Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Oštećenje funkcije jetre
Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, Kinzalkomb se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno. Kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Kinzalkomb u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Kinzalkomb u djece i adolescenata.

Način primjene
Tablete Kinzalkomb namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Kinzalkomb se može uzimati s ili bez hrane.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka
Kinzalkomb se mora čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopnih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je HCTZ derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija.

Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/HCTZ s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća
Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorom receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti, i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Lijek koji više nije odobren

Oštećenje funkcije jetre
Telmisartan/HCTZ ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira u žuč. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/HCTZ se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/HCTZ kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Renovaskularna hipertenzija
Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje funkcije bubrega i presađen bubreg
Telmisartan/HCTZ ne smije se primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/HCTZ kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/HCTZ je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Bolesnici sa smanjenim volumenom i/ili natrijem
Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo smanjenj volumen i/ili natrij, moraju se korigirati prije primjene lijeka Kinzalkomb.
Uz primjenu HCTZ-a uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron
Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje ostalim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam
Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/HCTZ.

Lijek koji više nije odobren

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili precipitacije manifestnog gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita
Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija
Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija
Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT_1) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/HCTZ, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca, te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/HCTZ istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkaloza
Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija
Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

- Hipomagnezemija
Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.5).

Etničke razlike
Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkoviti kod snižavanja krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Lijek koji više nije odobren

Ishemijska bolest srca
Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito
Reakcije preosjetljivosti na HCTZ mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.
Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući HCTZ.
Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštrine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja promptnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako se intraokularni tlak ne kontrolira. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili na penicilin.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti HCTZ-u zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršane plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Kinzalkomb i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Laktoza
Jedna tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ljek koji više nije odobren

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Sorbitol
Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete sadrže 169 mg sorbitola u jednoj tableti.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete sadrže 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij
Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/HCTZ). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/HCTZ se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbonoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati) Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak HCTZ-a na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij)

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu
Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/HCTZ uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.
- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Lijek koji više nije odobren

Glikozidi digitalisa
Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin
Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja telmisartanom potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi
Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s povećanom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)
Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin
Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s HCTZ-om.

Kolestiramin i kolestipol smole
Apsorpcija HCTZ-a narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doza, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.
Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga, se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispttivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)
Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati HCTZ-om.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da HCTZ može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Ljek koji više nije odobren

Kalcijeve soli
Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid
Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima, ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena blokatora receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema adekvatnih podataka o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhbitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz HCTZ tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja HCTZ-a, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Liječ koji više nije odobren

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji, ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje
S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja, telmisartan/HCTZ se ne preporučuje, te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/HCTZ primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.
U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i HCTZ-a na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kinzalkomb može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/HCTZ mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz kombinaciju telmisartan/HCTZ usporediva je s onima prijavljenima uz sami telmisartan u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima koja uključuju 1471 bolesnika randomiziranih za dobivanje telmisartana plus HCTZ (835) ili samog telmisartana (636). Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava
Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) pri kombinaciji telmisartan plus HCTZ nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/HCTZ.
Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Kinzalkomb, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Lijek koji više nije odobren

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		Kinzalkomb	**Telmisartan[a]**	**Hidroklorotiazid**
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko[2]	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često

Lijek koji više nije odobren

	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko[1,2]	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko

Lijek koji više nije odobren

	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre	rijetko[2]	rijetko[2]	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko[1]		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfukcija	manje često		common
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato

Lijek koji više nije odobren

	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

[1] Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

[2] Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.

[a] Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestošću kod bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre
Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa
U ispitivanju PRoFESS, primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća
Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u temporalnoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Intestinalni angioedem
Nakon primjene antagonista receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se HCTZ uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Lijek koji više nije odobren

Simptomi
Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje HCTZ-om je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje
Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom i ne može se dijalizirati. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti trenutna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

Kinzalkomb je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima dodatan antihipertenzivni učinak, koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. Kinzalkomb jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja
Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator podtip 1 receptora angiotenzina II (AT_1). Telmisartan izmješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT_1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT_1 receptoru. Telmisartan selektivno veže AT_1 receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT_2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.
Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje HCTZ-a smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz HCTZ, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci
Liječenje esencijalne hipertenzije

Ljek koji više nije odobren

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja, te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Ljek. koji više nije odobren

<u>Klinička djelotvornost i sigurnost</u>
Kardiovaskularna prevencija
ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetus melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebu, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta

miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76–1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS), provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00–2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike na placebu (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14–3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom "Kardiovaskularna prevencija".
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje HCTZ-om reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kinzalkomb u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Lijek koji više nije odobren

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥ 50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena HCTZ-a i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija
Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42% i 58%, po istom redoslijedu. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana, s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet s ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncentracije HCTZ-a postižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije HCZT-a, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija
Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (> 99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, ukazujući na dodatno vezanje u tkivima.
Hidroklorotiazid se 64% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,8±0,3 l/kg.

Biotransformacija
Telmisartan: Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija
Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana, većina primijenjene doze (> 97%) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je > 20 sati.
Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Ljek koji više nije odobren

Linearnost/nelinearnost
Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncetracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija
Starije osobe
Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Spol
Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2-3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama HCTZ-a u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije HCTZ-a je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije HCTZ-a se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim studijama o sigurnosti, izvedenima pri istodobnoj primjeni telmisartana i HCTZ-a na normotenzivnim štakorima i psima, doze koje dovode do izloženosti usporedivoj s onim u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogen i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.
Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su niža tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s HCTZ-om pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela.
U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

Ljek koji više nije odobren

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat
škrob, kukuruzni
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
željezov oksid, crveni (E172)
natrijev hidroksid
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
sorbitol (E420).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/Al/PVC/Al ili PA/PA/Al/PVC/Al). Jedan blister sadržava 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja:
- Blister s 14, 28, 56 ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kinzalkomb je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera tek neposredno prije primjene.
Povremeno se može primijetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Lijek koji više nije odobren

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 99 mg laktoze hidrata što odgovara 94 mg bezvodne laktoze.
Jedna tableta sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Žuto-bijele dvoslojne duguljaste tablete duljine 6,2 mm, s utisnutim logom tvrtke i kodom 'H9'.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kinzalkomb je kombinacija fiksne doze (80 mg telmisartana/25 mg hidroklorotiazida (HCTZ)), indicirana kod odraslih osoba čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati s Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana/12,5 mg HCTZ-a) ili odraslih osoba koje su prethodno stabilizirane zasebnim terapijama telmisartana i HCTZ-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odogovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju

- Kizalkomb 80 mg/25 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira s Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg ili bolesnika koji su prethodno stabilizirani zasebnim terapijama telmisartana i HCTZ-a.

Kinzalkomb je također dostupan u jačinama 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije bubrega
Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Ljek koji više nije odobren

Oštećenje funkcije jetre
Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, Kinzalkomb se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno. Kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Kinzalkomb u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Kinzalkomb u djece i adolescenata.

Način primjene
Tablete Kinzalkomb namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Kinzalkomb se može uzimati s ili bez hrane.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka
Kinzalkomb se mora čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopnih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je HCTZ derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija.

Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartan/HCTZ s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća
Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorom receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti, i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre
Telmisartan/HCTZ ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarno opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira u žuč. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/HCTZ se mora primjenjivati se s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/HCTZ kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Renovaskularna hipertenzija
Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalno bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Lijek koji više nije odobren

Oštećenje funkcije bubrega i presađen bubreg
Telmisartan/HCTZ ne smije se primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/HCTZ kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/HCTZ je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Bolesnici sa smanjenim volumenom i/ili natrijem
Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeve ili povraćanje. Takva stanja, pogotovo smanjenj volumen i/ili natrij, moraju se korigirati prije primjene lijeka Kinzalkomb.
Uz primjenu HCTZ-a uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron
Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje ostalim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam
Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/HCTZ.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili precipitacije manifestnog gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Lijek koji više nije odobren

Neravnoteža elektrolita
Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija
Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, te onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija
Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT_1) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/HCTZ, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca, te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/HCTZ istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkaloza
Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija
Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

- Hipomagnezemija
Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.5).

Etničke razlike
Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkoviti kod snižavanja krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca
Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito
Reakcije preosjetljivosti na HCTZ mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.
Egzercerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući HCTZ.
Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Ljek koji više nije odobren

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštrine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja promptnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako se intraokularni tlak ne kontrolira. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma,* BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti HCTZ-u zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršane plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Kinzalkomb i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Laktoza
Jedna tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol
Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete sadrže 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij
Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni

Lijek koji više nije odobren

uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/HCTZ). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/HCTZ se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbonoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati). Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak HCTZ-a na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja fumkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin, ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju HCTZ-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu
Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/HCTZ uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.
- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali: (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa
Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin
Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja telmisartanom, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi
Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s povećanom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)
Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Lijek koji više nije odobren

Metformin
Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s HCTZ-om.

Kolestiramin i kolestipol smole
Apsorpcija HCTZ-a narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doza, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.
Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga, se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)
Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati HCTZ-om.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da HCTZ može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli
Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid
Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima, ili antidepresivima.

Lijek koji više nije odobren

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena blokatora receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema adekvatnih podataka o primjeni kombinacije telmisartan/HCTZ u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhbitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti, te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz HCTZ tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja HCTZ-a, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji, ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje
S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja, telmisartan/HCTZ se ne preporučuje, te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranju mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/HCTZ tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/HCTZ primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.
U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i HCTZ-a na mušku i žensku plodnost.

Lijek koji više nije odobren

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kinzalkomb može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/HCTZ mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).

Ukupna incidencija i obrazac nuspojava prijavljenih uz Kinzalkomb 80 mg/25 mg usporedivi su s Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava
Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) pri kombinaciji telmisartan plus HCTZ nego uz placebo prikazane su u nastavku, klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/HCTZ.
Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Kinzalkomb, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Lijek koji više nije odobren

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		Kinzalkomb	**Telmisartan[a]**	**Hidroklorotiazid**
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko[2]	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko

Lijek koji više nije odobren

	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko[1,2]	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko

Lijek koji više nije odobren

Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre	rijetko[2]	rijetko[2]	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko[1]		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfukcija	manje često		common
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato

Lijek koji više nije odobren

Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

[1] Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

[2] Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.

[a] Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestošću kod bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre
Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa
U ispitivanju PRoFESS, primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća
Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u temporalnoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Intestinalni angioedem
Nakon primjene antagonista receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se HCTZ uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi
Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje

Lijek koji više nije odobren

bubrega. Predoziranje HCTZ-om je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčem mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje
Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom i ne može se dijalizirati. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti trenutna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

Kinzalkomb je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima dodatan antihipertenzivni učinak, koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. Kinzalkomb jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja
Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator receptora podtipa 1 angiotenzina II (AT_1). Telmisartan izmješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT_1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT_1 receptoru. Telmisartan selektivno veže AT_1 receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT_2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.
Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje HCTZ-a smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz HCTZ, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci
Liječenje esencijalne hipertenzije
Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja, te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Anihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom

Ujek koji više nije odobren

24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (učinkovitost ocjenjivana na n = 687 bolesnika) kod osoba koje nisu reagirale na kombinaciju 80 mg/12,5 mg, pokazao se inkrementalni učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije 80 mg/25 mg u odnosu na stalno liječenje s kombinacijom 80 mg/12,5 mg, u vrijednosti 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost). U ispitivanju praćenja (*org. follow-up*) s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mmHg (SKT/DKT).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, u trajanju 8 tjedana, u odnosu na valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana na n = 2121 bolesnika, pokazao se značajno veći učinak snižavanja krvnog tlaka, u vrijednosti 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Ujek koji više nije odobren

Klinička djelotvornost i sigurnost
Kardiovaskularna prevencija
ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetus melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u

referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebu, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes"* (PRoFESS), provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00–2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebu (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14–3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom "Kardiovaskularna prevencija".
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Ljek koji više nije odobren

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje HCTZ-om reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥ 50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kinzalkomb u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena HCTZ-a i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija
Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42% i 58%, po istom redoslijedu. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana, s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet s ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid: Nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncentracije HCTZ-a postižu se za oko 1,0-3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije HCTZ-a, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija
Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (> 99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, ukazujući na dodatno vezanje u tkivima.
Hidroklorotiazid se 64% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,8±0,3 l/kg.

Biotransformacija
Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Lijek koji više nije odobren

Eliminacija
Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana, većina primijenjene doze (> 97%) eliminira se u fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je > 1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je > 20 sati.
Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Linearnost/nelinearnost
Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncetracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija
Starije osobe
Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Spol
Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2-3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncetracijama HCTZ-a u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije HCTZ-a je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije HCTZ-a se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu izvedene pretkliničke studije s fiksnom kombinacijom 80 mg/25 mg. Prethodne pretkliničke studije sigurnosti izvedene s istodobnom primjenom telmisartana i HCTZ-a na normotenzivnim štakorima i psima, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedivoj s onima u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogen i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Ljek koji više nije odobren

Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su niža tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s HCTZ-om pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela.
U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat
škrob, kukuruzni
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon (K25)
željezov oksid, crveni (E172)
natrijev hidroksid
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al ili PA/PA/Al/PVC/Al). Jedan blister sadržava 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja:
- Blister s 14, 28, 56, ili 98 tableta ili
- Perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kinzalkomb je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se vade iz blistera tek neposredno prije primjene.
Povremeno se može primjetiti da se vanjski sloj blister pakiranja odvaja od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/214/011-015

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti svake tri godine.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek koji više nije odobren

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister s jediničnim dozama (28x1 tableta u pakiranju) ili svaki blister koji ne sadrži 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek koji više nije odobren

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister s jediničnim dozama (28x1 tableta u pakiranju) ili svaki blister koji ne sadrži 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek koji više nije odobren

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister od 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister s jediničnim dozama (28x1 tableta u pakiranju) ili svaki blister koji ne sadrži 7 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kinzalkomb i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kinzalkomb
3. Kako uzimati Kinzalkomb
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kinzalkomb
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kinzalkomb i za što se koristi

Kinzalkomb je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile te je krvni tlak niži.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara, ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

Kinzalkomb se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kinzalkomb

Nemojte uzimati Kinzalkomb
- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (Također je bolje izbjegavati Kinzalkomb u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je kolestaza ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan).

Lijek koji više nije odobren

- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Kinzalkomb.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kinzalkomb ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje”), prehrane s niskim unosom soli proljeva, povraćanja, ili hemofiltracije.
- bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- bolest jetre.
- poteškoće sa srcem.
- šećerna bolest.
- giht.
- povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- sistemski lupus eritematozus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- djelatna tvar, hidroklorotiazid može izazvati neobičnu reakciju koja rezultira smanjenjem vida i boli u očima, koji mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u oku, a do njih može doći unutar nekoliko sati do tjedana primjene Kinzalkomba. Ako se ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja Kinzalkomba.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kinzalkomb:
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka;
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.
  Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Kinzalkomb“.
- ako uzimate digoksin.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka Kinzalkomb, odmah potražite liječničku pomoć.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Kinzalkomb, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Kinzalkomb bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Kinzalkomb se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljna oštećenja bebe ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Lijek koji više nije odobren

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neuobičajeno brze otkucaje srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako imate nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opeklina (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili primati anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate Kinzalkomb.

Kinzalkomb može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti
Primjena Kinzalkomba kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Kinzalkomb
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu drugih lijekova i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz Kinzalkomb:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije.
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi
- diuretici („tablete za izmokravanje”), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Jodirana kontrastna sredstva koja se koriste u sklopu slikovnih pretraga.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je haparinnatrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje u liječenju Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACE_inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Kinzalkomb i „Upozorenja i mjere opreza“).
- Digoksin.

Kinzalkomb može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. baklofenak,

Ljek koji više nije odobren

amifostin). Nadalje, niski krvni tlak se može pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate Kinzalkomb.

Učinak Kinzalkomba se može smanjiti dok uzimate NSAIL-ove (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatnu kiselinu ili ibuprofen).

Kinzalkomb s hranom i alkoholom
Možete uzimati Kinzalkomb s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može dodatno sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene Kinzalkomba prije nego budete trudni ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Kinzalkomba. Kinzalkomb se ne preporučuje u trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljno oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje
Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Kinzalkomb se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene Kinzalkomba. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Kinzalkomb sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Kinzalkomb sadrži mliječni šećer (laktoza)
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Kinzalkomb sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži 169 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati Kinzalkomb

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati Kinzalkomb s ili bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate Kinzalkomb svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg telmisartana jedanput dnevno.

Ako uzmete više Kinzalkomba nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također

Lijek koji više nije odobren

može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića, i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Kinzalkomb
Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se trenutno javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”) je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza; može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse je zapažena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Kinzalkomb.

Moguće nuspojave Kinzalkomba:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suha usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Upala pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz Kinzalkomb, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

<u>Telmisartan</u>

Lijek koji više nije odobren

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (kod dijabetičara), pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Progresivan nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nepoznato
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest pod nazivom sistemski lupus eritematozus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Ljek koji više nije odobren

Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), smanjenje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kinzalkomb

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Izvadite Kinzalkomb tabletu iz zatvorenog blistera neposredno prije primjene.

Povremeno se vanjski sloj blister pakiranja odvoji od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kinzalkomb sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid. Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako Kinzalkomb izgleda i sadržaj pakiranja
Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablete su crveno-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H4“.
Kinzalkomb je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56 ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lijek koji više nije odobren

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kinzalkomb i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kinzalkomb
3. Kako uzimati Kinzalkomb
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kinzalkomb
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Lijek koji više nije odobren

1. Što je Kinzalkomb i za što se koristi

Kinzalkomb je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile te je krvni tlak niži.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara, ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

Kinzalkomb se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kinzalkomb

Nemojte uzimati Kinzalkomb
- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Također je bolje izbjegavati Kinzalkomb u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je kolestaza ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan).

- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Kinzalkomb.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kinzalkomb ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje”), prehrane s niskim unosom soli, proljeva, povraćanja, ili hemofiltracije.
- bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- bolest jetre.
- poteškoće sa srcem.
- šećerna bolest.
- giht.
- povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- sistemski lupus eritematozus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- djelatna tvar, hidroklorotiazid može izazvati neobičnu reakciju koja rezultira smanjenjem vida i boli u očima, koji mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u oku, a do njih može doći unutar nekoliko sati do tjedana primjene Kinzalkomba. Ako se ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja Kinzalkomba.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kinzalkomb:
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.
  Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Kinzalkomb“.
- ako uzimate digoksin.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka Kinzalkomb, odmah potražite liječničku pomoć.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Kinzalkomb, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Kinzalkomb bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Kinzalkomb se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljna oštećenja bebe ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Lijek koji više nije odobren

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neuobičajeno brze otkucaje srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako imate nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opeklina (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili primati anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate Kinzalkomb.

Kinzalkomb može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti
Primjena Kinzalkomba kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Kinzalkomb
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu drugih lijekova i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz Kinzalkomb:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije.
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi diuretici („tablete za izmokravanje"), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Jodirana kontrastna sredstva koja se koriste u sklopu slikovnih pretraga.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je heparinnatrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje u liječenju Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACE_inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Kinzalkomb i „Upozorenja i mjere opreza").
- Digoksin.

Kinzalkomb može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može se pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili

Ljek koji više nije odobren

antidepresiva što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate Kinzalkomb.

Učinak Kinzalkomba se može smanjiti dok uzimate NSAIL-ove (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen).

Kinzalkomb s hranom i alkoholom
Možete uzimati Kinzalkomb s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može dodatno sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene Kinzalkomba prije nego budete trudni ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Kinzalkomba. Kinzalkomb se ne preporučuje u trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljno oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje
Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Kinzalkomb se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene Kinzalkomba. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Kinzalkomb sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Kinzalkomb sadrži mliječni šećer (laktoza)
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Kinzalkomb sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ili primite ovaj lijek.

Lijek koji više nije odobren

3. Kako uzimati Kinzalkomb

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati Kinzalkomb sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate Kinzalkomb svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg telmisartana jedanput dnevno.

Ako uzmete više Kinzalkomba nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića, i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Kinzalkomb
Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se trenutno javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”) je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza; može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse je zapažena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Kinzalkomb.

Moguće nuspojave Kinzalkomba:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Upala pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz

Lijek koji više nije odobren

Kinzalkomb, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Telmisartan
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (kod dijabetičara), pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Progresivan nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nepoznato
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest pod nazivom sistemski lupus eritematozus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Ljek koji više nije odobren

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), smanjenje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kinzalkomb

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake “Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Izvaditi Kinzalkomb tabletu iz zatvorenog blistera neposredno prije primjene.

Povremeno se vanjski sloj blister pakiranja odvoji od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kinzalkomb sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid. Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E 172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako Kinzalkomb izgleda i sadržaj pakiranja
Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tablete su crveno-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H8“.
Kinzalkomb je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56 ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bayer AG

Proizvođač
Bayer AG

Lijek koji više nije odobren

51368 Leverkusen
Njemačka

Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lijek koji više nije odobren

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kinzalkomb i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kinzalkomb
3. Kako uzimati Kinzalkomb
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kinzalkomb
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Lijek koji više nije odobren

1. Što je Kinzalkomb i za što se koristi

Kinzalkomb je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile te je krvni tlak niži.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također snižava krvni tlak.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara, ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

Kinzalkomb se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kinzalkomb

Nemojte uzimati Kinzalkomb
- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Također je bolje izbjegavati Kinzalkomb u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je kolestaza ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan).

- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Kinzalkomb.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kinzalkomb ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje”), prehrane s niskim unosom soli, proljeva, povraćanja, ili hemofiltracije.
- bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- bolest jetre.
- poteškoće sa srcem.
- šećerna bolest.
- giht.
- povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- sistemski lupus eritematozus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- djelatna tvar, hidroklorotiazid može izazvati neobičnu reakciju koja rezultira smanjenjem vida i boli u očima, koji mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u oku, a do njih može doći unutar nekoliko sati do tjedana primjene Kinzalkomba. Ako se ne liječe, mogu dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja Kinzalkomba.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kinzalkomb:
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.
  Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Kinzalkomb“.
- ako uzimate digoksin.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka Kinzalkomb, odmah potražite liječničku pomoć.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Kinzalkomb, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Kinzalkomb bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Kinzalkomb se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljna oštećenja bebe ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Lijek koji više nije odobren

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neuobičajeno brze otkucaje srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako imate nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opeklina (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili primati anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate Kinzalkomb.

Kinzalkomb može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti
Primjena Kinzalkomba kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Kinzalkomb
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu drugih lijekova i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz Kinzalkomb:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije.
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi diuretici („tablete za izmokravanje"), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Jodirana kontrastna sredstva koja se koriste u sklopu slikovnih pretraga.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je heparinnatrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje u liječenju Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACE_inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Kinzalkomb i „Upozorenja i mjere opreza").
- Digoksin.

Kinzalkomb može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak se može pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili

Ljek koji više nije odobren

antidepresiva, što se može primijetiti u obliku omaglice prilikom ustajanja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate Kinzalkomb.

Učinak Kinzalkomba se može smanjiti dok uzimate NSAIL-ove (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen).

Kinzalkomb s hranom i alkoholom
Možete uzimati Kinzalkomb s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može dodatno sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene Kinzalkomba prije nego budete trudni ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Kinzalkomba. Kinzalkomb se ne preporučuje u trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati ozbiljno oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje
Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Kinzalkomb se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene Kinzalkomba. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Kinzalkomb natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Kinzalkomb sadrži mliječni šećer (laktoza)
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Kinzalkomb sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži 338 mg sorbitola u jednoj tableti. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ili primite ovaj lijek.

Lijek koji više nije odobren

3. Kako uzimati Kinzalkomb

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati Kinzalkomb sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate Kinzalkomb svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg telmisartana jedanput dnevno.

Ako uzmete više Kinzalkomba nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića, i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Kinzalkomb
Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se trenutno javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”) je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza; može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba), ali izuzetno ozbiljne, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati smrtni ishod. Povećana učestalost sepse je zapažena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Kinzalkomb.

Moguće nuspojave Kinzalkomba:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suhoća usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Upala pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz

Ljek koji više nije odobren

Kinzalkomb, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Telmisartan
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (kod dijabetičara), jaka pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Progresivan nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nepoznato
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi progresivnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju teški nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest

Lijek koji više nije odobren

pod nazivom sistemski lupus eritematozus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), smanjenje vida i bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kinzalkomb

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Izvaditi Kinzalkomb tabletu iz zatvorenog blistera neposredno prije primjene.

Povremeno se vanjski sloj blister pakiranja odvoji od unutarnjeg sloja između džepića blistera. Ako se to primijeti, nije potrebno ništa poduzeti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kinzalkomb sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid. Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, crveni željezov oksid (E 172), natrijev hidroksid, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i sorbitol (E420).

Kako Kinzalkomb izgleda i sadržaj pakiranja
Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablete su žuto-bijele dvoslojne tablete duguljastog oblika, s urezanim logom tvrtke i oznakom „H9".
Kinzalkomb je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 56, ili 98 tableta, ili u blisterima s jediničnim dozama s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet **Proizvođač**

Lijek koji više nije odobren

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lijek koji više nije odobren

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.