

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 112 mg laktosmonohydrat motsvarande 107 mg vattenfri laktos.

Varje tablett innehåller 169 mg sorbitol (E420).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 112 mg laktosmonohydrat motsvarande 107 mg vattenfri laktos.

Varje tablett innehåller 338 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter

Röd och vit avlång tvåskiktstablett 5,2 mm präglad med kod H4.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

Röd och vit avlång tvåskiktstablett 6,2 mm präglad med kod H8.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Kinzalkomb är en fast kombination (40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ) och 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den fasta doskombinationen ska tas av patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. När det är lämpligt ur klinisk synpunkt kan byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

- Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Kinzalmono 40 mg
- Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Kinzalmono 80 mg

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet från patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad men tyder inte på njurbiverkningar och dosjustering anses inte nödvändig. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4). På grund av hydroklortiazidkomponenten är den fasta doskombinationen kontraindicerad till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Telmisartan avlägsnas inte från blodet via hemofiltration och är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion ska Kinzalkomb administreras med försiktighet. För telmisartan bör dosen ej överstiga 40 mg en gång dagligen. Den fasta doskombinationen är kontraindicerad till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3). Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Kinzalkomb har inte fastställts för patienter under 18 år. Användning av Kinzalkomb rekommenderas inte för barn och ungdomar.

Administreringssätt

Kinzalkomb tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och ska sväljas hela med vätska. Kinzalkomb kan tas med eller utan föda.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Kinzalkomb bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tableternas hygroskopiska egenskaper. Tabletterna bör tas ut ur blistret strax före administrering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (HCTZ är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av telmisartan/HCTZ och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Nedsatt leverfunktion

Telmisartan/HCTZ får inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras i gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör telmisartan/HCTZ användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av telmisartan/HCTZ hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Telmisartan/HCTZ får inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med telmisartan/HCTZ hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med telmisartan/HCTZ hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat. Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

Telmisartan avlägsnas inte från blodet via hemofiltration och är inte dialyserbart.

Patienter med hypovolemi och/eller hyponatremi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd, i synnerhet hypovolemi och hyponatremi, måste åtgärdas innan behandling med Kinzalkomb inleds.

Enstaka fall av hyponatremi åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv desorientering, apati) har observerats vid användning av HCTZ.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan/HCTZ rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med stenosis i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiaziddiuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som läkemedlet innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8).

- Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och hos patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

- Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i läkemedlet utövar på angiotensin II (AT₁) receptorer, leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med telmisartan/HCTZ, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus bland riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med telmisartan/HCTZ (se avsnitt 4.5).

- Hypokloremisk alkalos

Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

- Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

- Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II receptorblockerare, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke svarta, troligen pga en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot HCTZ kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer trolig hos patienter med sådan bakgrund.

Exacerbationer av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazid-diuretika, inklusive HCTZ.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, rekommenderas att man avbryter behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solen eller artificiellt UVA.

Choroidal effusion, akut myopi och glaukom med slutna kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, en akut övergående myopi och akut glaukom med slutna kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutna kammarvinkel kan leda till permanent synnedsettning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutna kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av HCTZ har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret (se avsnitt 4.8). Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Kinzalkomb sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sorbitol

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablett

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablett innehåller 169 mg sorbitol i varje tablett.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter innehåller 338 mg sorbitol i varje tablett. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-receptorblockerare (inklusive telmisartan/HCTZ). Samtidig behandling med litium och telmisartan/HCTZ rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t ex andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyra och dess derivat).

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som HCTZ-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av HCTZ på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Joderade kontrastmedel

Vid vätskebrist orsakad av diuretika ökar risken för akut funktionell njursvikt, särskilt i samband med användning av höga doser joderade kontrastmedel. Innan den joderade produkten administreras måste patienten rehydreras.

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer och hyperkalemi (ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel som heparin-natrium).

Om dessa läkemedel förskrivs samtidigt som HCTZ-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Baserat på erfarenhet av användning av läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när telmisartan/HCTZ ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till Torsade de pointes (vilket inkluderar vissa antiarytmika), hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arytmia (se avsnitt 4.4).

Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för halvtid (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Diabetesläkemedel (oral antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att lakto-acidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till HCTZ.

Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av HCTZ försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptorblockerare.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptorblockerare och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC_{0-24} och C_{max} för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av detta är okänd.

Blodtryckshöjande aminer (t ex noradrenalin)

Effekten av dessa aminer kan minska.

Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t ex tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentiellas av HCTZ.

Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfapyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom HCTZ kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium pga minskad utsöndring. Om kalciumtillskott eller kalciumsparande läkemedel (t.ex. vitamin D-behandling) måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin.

Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av telmisartan/HCTZ till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorblockerare men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorblockerare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av HCTZ under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabariären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för HCTZ kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

Amning

Eftersom informationsaknas angående användning av telmisartan/HCTZ under amning, rekommenderas inte telmisartan/HCTZ. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av telmisartan/HCTZ under amning rekommenderas inte. Om telmisartan/HCTZ används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

Inga studier av fertiliteten hos människa har utförts med den fasta doskombinationen eller med de enskilda komponenterna.

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller HCTZ på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kinzalkomb kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I enstaka fall kan blodtryckssänkande behandling, med t.ex. telmisartan/HCTZ, orsaka yrsel, synkope eller vertigo.

Om patienter drabbas av dessa biverkningar ska de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med telmisartan/HCTZ har visat sig vara likartad den som observerats med enbart telmisartan i randomiserade kliniska studier hos 1 471 patienter som randomiserade till behandling med telmisartan plus HCTZ (835) eller enbart telmisartan (636). Biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ($p \leq 0,05$) med telmisartan plus HCTZ än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med telmisartan/HCTZ.

Biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar av Kinzalkomb, även om de inte har observerats i kliniska studier av läkemedlet.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Tabell över biverkningar (MedDRA) från placebokontrollerade studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens		
		Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Hydroklortiazid
Infektioner och infestationer	Sepsis även med dödlig utgång		sällsynta ²	
	Bronkit	sällsynta		
	Faryngit	sällsynta		
	Sinuit	sällsynta		
	Övre luftvägsinfektion		mindre vanliga	
	Urinvägsinfektion		mindre vanliga	
	Cystit		mindre vanliga	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)			ingen känd frekvens ²
Blodet och lymfsystemet	Anemi		mindre vanliga	
	Eosinofili		sällsynta	
	Trombocytopeni		sällsynta	sällsynta
	Trombocytopen purpura			sällsynta
	Aplastisk anemi			ingen känd frekvens
	Hemolytisk anemi			mycket sällsynta
	Benmargssvikt			mycket sällsynta
	Leukopeni			mycket sällsynta
	Agranulocytos			mycket sällsynta
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		sällsynta	
	Överkänslighet		sällsynta	mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	mindre vanliga		mycket vanliga
	Hyperurikemi	sällsynta		vanliga
	Hyponatremi	sällsynta	sällsynta	vanliga
	Hyperkalemi		mindre vanliga	
	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)		sällsynta	
	Hypomagnesemi			vanliga
	Hyperkalcemi			sällsynta
	Hypokloremisk alkalos			mycket sällsynta
	Aptitförlust			vanliga
	Hyperlipidemi			mycket vanliga
	Hyperglykemi			sällsynta

	Diabetes mellitus utan fullgod kontroll			sällsynta
Psykiska störningar	Ångest	mindre vanliga	sällsynta	
	Depression	sällsynta	mindre vanliga	sällsynta
	Insomni	sällsynta	mindre vanliga	
	Sömnstörningar	sällsynta		sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	vanliga		sällsynta
	Synkope	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Parestesi	mindre vanliga		sällsynta
	Somnolens		sällsynta	
	Huvudvärk			sällsynta
Ögon	Synnedstättning	sällsynta	sällsynta	sällsynta
	Dimsyn	sällsynta		
	Akut glaukom med slutet kammarvinkel			ingen känd frekvens
	Choroidal effusion			ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	mindre vanliga	mindre vanliga	
Hjärtat	Takykardi	mindre vanliga	sällsynta	
	Arytmier	mindre vanliga		sällsynta
	Bradykardi		mindre vanliga	
Blodkärl	Hypotoni	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Ortostatisk hypotoni	mindre vanliga	mindre vanliga	vanliga
	Nekrotiserande vaskulit			mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Andnöd	sällsynta		mycket sällsynta
	Pneumonit	sällsynta		mycket sällsynta
	Lungödem	sällsynta		mycket sällsynta
	Hosta		mindre vanliga	
	Interstitiell lungsjukdom		mycket sällsynta ^{1,2}	
	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)			mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré	mindre vanliga	mindre vanliga	vanliga
	Muntorrhet	mindre vanliga	sällsynta	

	Flatulens	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Buksamärta	sällsynta	mindre vanliga	
	Förstoppning	sällsynta		sällsynta
	Dyspepsi	sällsynta	mindre vanliga	
	Kräkning	sällsynta	mindre vanliga	vanliga
	Gastrit	sällsynta		
	Bukobehag		sällsynta	sällsynta
	Illamående			vanliga
	Pankreatit			mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Avvikande leverfunktion/ levertubulering	sällsynta ²	sällsynta ²	
	Gulsot			sällsynta
	Gallstas			sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Angioödem (även med dödlig utgång)	sällsynta	sällsynta	
	Erytem	sällsynta	sällsynta	
	Pruritus	sällsynta	mindre vanliga	
	Hudutslag	sällsynta	mindre vanliga	vanliga
	Hyperhidros	sällsynta	mindre vanliga	
	Urtikaria	sällsynta	sällsynta	vanliga
	Eksem		sällsynta	
	Läkemedelsutslag		sällsynta	
	Toxisk hudruption		sällsynta	
	Lupusliknande syndrom			mycket sällsynta
	Fotosensitivitetsreaktion			sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			mycket sällsynta
	Erythema multiforme			ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Muskelspasmer (benkramper)	mindre vanliga	mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Myalgi	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Artralgi	sällsynta	sällsynta	
	Smärta i armar och ben (bensmärta)	sällsynta	sällsynta	
	Sensmärta (tendonitliknande symptom)		sällsynta	
	Systemisk lupus erythematosus	sällsynta ¹		mycket sällsynta

Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion		mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Akut njursvikt		mindre vanliga	mindre vanliga
	Glukosuri			sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	mindre vanliga		vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Bröstsmärta	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Influensaliknande sjukdom	sällsynta	sällsynta	
	Smärta	sällsynta		
	Asteni (svaghet)		mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Pyrexia			ingen känd frekvens
Undersökningar	Ökad halt urinsyra i blodet	mindre vanliga	sällsynta	
	Ökad halt kreatinin i blodet	sällsynta	mindre vanliga	
	Ökad halt kreatinfosfokinas i blodet	sällsynta	sällsynta	
	Ökad halt leverenzym i blodet	sällsynta	sällsynta	
	Minskat hemoglobin		sällsynta	

¹ Baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion.

² Se underavsnitten nedan för ytterligare information.

^a Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan. Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4 %) var vanligen jämförbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerade studier. De biverkningar som anges ovan har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

Beskrivning av vissa biverkningar

Avvikande leverfunktion/leverrubbing

Flest fall av avvikande leverfunktion/leverrubbing efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

Sepsis

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller relaterade till en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan, har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket HCTZ som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med HCTZ förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftigt diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuerad arytmi associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

Behandling

Telmisartan elimineras inte via hemofiltration och är inte dialyserbart. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare (ARBs), kombinationer, ATC-kod: C09DA07.

Kinzalkomb är en kombination av en angiotensin II-receptorblockerare, telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, dvs reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. Kinzalkomb en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

Verkningsmekanism

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp 1-(AT1)-blockerare. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar. 80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar

utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av HCTZ leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling, troligen genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med HCTZ påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar, effekten varar 6-12 timmar.

Farmakodynamisk effekt

Behandling av essentiell hypertoni

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4-8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40 mg-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25 620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammahypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502), patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10 p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med liknande var inklusionskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n = 2 954) eller placebo (n = 2 972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och

8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan och 17,0 % i placebogruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05, $p = 0,22$)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, $p = 0,048$)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85-1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I studien ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00-2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14-3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken Kardiovaskulär prevention. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med HCTZ leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/HCTZ på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Kinzalkomb för alla grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig tillförsel av HCTZ och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5-1,5 timme efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42% resp. 58%. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC_{0-∞}) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel. Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av den fasta doskombinationen uppnås maxkoncentrationen av HCTZ ungefär 1,0-3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av HCTZ var den absoluta biotillgängligheten ca 60 %.

Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner ($> 99,5\%$), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V_{dss}) är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan också binder till vävnaderna.

Hydroklortiazid är proteinbundet till 64 % och distributionsvolymen är $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av modersubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av ^{14}C -märkt telmisartan representerar glukuroniden 11 % av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450 isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan. Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförsel av ^{14}C -märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen ($> 97\%$) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförsel är > 1500 ml/min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid: Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa utan utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen. Ca 60 % av den orala dosen elimineras som oförändrad substans inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Telmisartan: Farmakokinetiken för oralt administrerat telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20-160 mg med mer än proportionella ökning av plasmakoncentrationer (C_{max} och AUC) med ökande doser. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel. Hydroklortiazid uppvisar linjär farmakokinetik.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter.

Kön

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2-3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av HCTZ hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

Nedsatt njurfunktion

Lägre plasmakoncentrationer observerades hos patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys. Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan inte avlägsnas med dialys. Halveringstiden för elimineringsfasen är inte förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är hastigheten av HCTZ-elimineringen reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av HCTZ. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för elimineringen ca 34 timmar.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och HCTZ samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare: minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och gastrointestinala skador. Gastrointestinala sår kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

Inga effekter av telmisartan på fertiliteten hos hanar eller honor observerades.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus. Studier med HCTZ har visat på en genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller.

För fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Meglumin
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K25)
Röd järnoxid (E172)
Natriumhydroxid
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Ett blister innehåller 7 eller 10 tabletter.

Förpackningsstorlekar:

- Blister med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller
- Perforerade endosblister med 28 × 1 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kinzalkomb bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tableternas hygroskopiska egenskaper. Tableterna bör endast tas ur blistret strax före administrering. Vid enstaka tillfällen har det yttre lagret av blisterförpackningen separerat från det inre lagret mellan facken för tableterna. Ingen åtgärd behöver vidtas om detta observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19/04/2002

Datum för den senaste förnyelsen: 23/04/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 99 mg laktosmonohydrat motsvarande 94 mg vattenfri laktos.

Varje tablett innehåller 338 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Gul och vit avlång tablett 6,2 mm präglad med kod H9.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Kinzalkomb är en fast kombination (80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid (HCTZ)) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ) eller för patienter som tidigare varit stabila på telmisartan och hydroklortiazid givna var för sig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den fasta doskombinationen ska tas av patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. När det är lämpligt ur klinisk synpunkt kan byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg eller till patienter som tidigare varit stabila på telmisartan och HCTZ givna var för sig.

Kinzalkomb finns även tillgänglig i styrkorna 40 mg/12,5 mg och 80 mg/12,5 mg.

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenhet från patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion är begränsad men tyder inte på njurbiverkningar och dosjustering anses inte nödvändig. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4). På grund av hydroklortiazidkomponenten är den fasta doskombinationen kontraindicerad till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Telmisartan avlägsnas inte från blodet via hemofiltration och är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion ska Kinzalkomb administreras med försiktighet. För telmisartan bör dosen ej överstiga 40 mg en gång dagligen. Den fasta doskombinationen är kontraindicerad till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3). Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kinzalkomb har inte fastställts för patienter under 18 år. Användning av Kinzalkomb rekommenderas inte för barn och ungdomar.

Administreringsätt

Kinzalkomb tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och ska sväljas hela med vätska. Kinzalkomb kan tas med eller utan föda.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Kinzalkomb bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tableternas hygroskopiska egenskaper. Tabletterna bör tas ut ur blistret strax före administrering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (HCTZ är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av telmisartan/HCTZ och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Nedsatt leverfunktion

Telmisartan/HCTZ får inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras i gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör telmisartan/HCTZ användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av telmisartan/HCTZ hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Telmisartan/HCTZ får inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med telmisartan/HCTZ hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med telmisartan/HCTZ hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat. Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiazid-diuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

Telmisartan avlägsnas inte från blodet via hemofiltration och är inte dialyserbart.

Patienter med hypovolemi och/eller hyponatremi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd, i synnerhet hypovolemi och hyponatremi, måste åtgärdas innan behandling med Kinzalkomb inleds.

Enstaka fall av hyponatremi åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv desorientering, apati) har observerats vid användning av HCTZ.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars käriltnus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan/HCTZ rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med stenosis i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukos övervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiazid-diuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som läkemedlet innehåller.

Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8).

- Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och hos patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

- Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i läkemedlet utövar på angiotensin II (AT₁) receptorer, leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med telmisartan/HCTZ, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus bland riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med telmisartan/HCTZ (se avsnitt 4.5).

- Hypokloremisk alkalos

Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

- Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

- Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II receptorblockerare, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke svarta, troligen pga en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

Ischemisk hjärtsjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot HCTZ kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer trolig hos patienter med sådan bakgrund.

Exacerbationer av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazid-diuretika, inklusive HCTZ.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, rekommenderas att man avbryter behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solen eller artificiellt UVA.

Choroidal effusion, akut myopi och glaukom med slutna kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, en akut övergående myopi och akut glaukom med slutna kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutna kammarvinkel kan leda till permanent synnedläggelse. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutna kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av HCTZ har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret (se avsnitt 4.8). Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Kinzalkomb sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sorbitol

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter innehåller 338 mg sorbitol i varje tablett. Patienter med arvet för fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-receptorblockerare (inklusive telmisartan/HCTZ). Samtidig behandling med litium och telmisartan/HCTZ rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t ex andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyra och dess derivat).

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som HCTZ-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av HCTZ på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Joderade kontrastmedel

Vid vätskebrist orsakad av diuretika ökar risken för akut funktionell njursvikt, särskilt i samband med användning av höga doser joderade kontrastmedel. Innan den joderade produkten administreras måste patienten rehydreras.

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer och hyperkalemi (ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel som heparin-natrium).

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som HCTZ-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Baserat på erfarenhet av användning av läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 4.4)

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när telmisartan/HCTZ ges tillsammans med dessa läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till Torsade de pointes (vilket inkluderar vissa antiarytmika), hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arytm (se avsnitt 4.4)

Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Diabetesläkemedel (oral antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att laktoacidosis utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till HCTZ.

Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av HCTZ försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptorblockerare.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptorblockerare och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC_{0-24} och C_{max} för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

Blodtryckshöjande aminer (t ex noradrenalin)

Effekten av dessa aminer kan minska.

Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t ex tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av HCTZ.

Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom HCTZ kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium pga minskad utsöndring. Om kalciumtillskott eller kalciumsparande läkemedel (t.ex. vitamin D-behandling) måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika: (t ex atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin.

Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av telmisartan/HCTZ till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorblockerare men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorblockerare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av HCTZ under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabariären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för HCTZ kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

Amning

Eftersom information saknas angående användning av telmisartan/HCTZ under amning, rekommenderas inte telmisartan/HCTZ utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av telmisartan/HCTZ under amning rekommenderas inte. Om telmisartan/HCTZ används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

Inga studier av fertiliteten hos människa har utförts med den fasta doskombinationen eller med de enskilda komponenterna.

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller HCTZ på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kinzalkomb kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I enstaka fall kan blodtryckssänkande behandling, med t.ex. telmisartan/HCTZ, orsaka yrsel, synkope eller vertigo.

Om patienter drabbas av dessa biverkningar ska de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med Kinzalkomb 80 mg/25 mg är jämförbar med Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg. Biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ($p \leq 0,05$) med telmisartan plus HCTZ än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med telmisartan/HCTZ.

Biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar av Kinzalkomb, även om de inte har observerats i kliniska studier av läkemedlet.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Tabell över biverkningar (MedDRA) från placebokontrollerade studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens		
		Kinzalkomb	Telmisartan ^a	Hydroklortiazid
Infektioner och infestationer	Sepsis även med dödlig utgång		sällsynta ²	
	Bronkit	sällsynta		
	Faryngit	sällsynta		
	Sinuit	sällsynta		
	Övre luftvägsinfektion		mindre vanliga	
	Urinvägsinfektion		mindre vanliga	
	Cystit		mindre vanliga	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)			ingen känd frekvens ²
Blodet och lymfsystemet	Anemi		mindre vanliga	
	Eosinofili		sällsynta	
	Trombocytopeni		sällsynta	sällsynta
	Trombocytopen purpura			sällsynta
	Aplastisk anemi			ingen känd frekvens

	Hemolytisk anemi			mycket sällsynta
	Benmärgssvikt			mycket sällsynta
	Leukopeni			mycket sällsynta
	Agranulocytos			mycket sällsynta
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		sällsynta	
	Överkänslighet		sällsynta	mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	mindre vanliga		mycket vanliga
	Hyperurikemi	sällsynta		vanliga
	Hyponatremi	sällsynta	sällsynta	vanliga
	Hyperkalemi		mindre vanliga	
	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)		sällsynta	
	Hypomagnesemi			vanliga
	Hyperkalcemi			sällsynta
	Hypokloremisk alkalos			mycket sällsynta
	Aptitförlust			vanliga
	Hyperlipidemi			mycket vanliga
	Hyperglykemi			sällsynta
	Diabetes mellitus utan fullgod kontroll			sällsynta
Psykiska störningar	Ångest	mindre vanliga	sällsynta	
	Depression	sällsynta	mindre vanliga	sällsynta
	Insomni	sällsynta	mindre vanliga	
	Sömnstörningar	sällsynta		sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	vanliga		sällsynta
	Synkope	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Parestesi	mindre vanliga		sällsynta
	Somnolens		sällsynta	
	Huvudvärk			sällsynta
Ögon	Synnedstättning	sällsynta	sällsynta	sällsynta
	Dimsyn	sällsynta		
	Akut glaukom med slutet kammarvinkel			ingen känd frekvens
	Choroidal effusion			ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	mindre vanliga	mindre vanliga	
Hjärtat	Takykardi	mindre vanliga	sällsynta	
	Arytmier	mindre vanliga		sällsynta
	Bradykardi		mindre vanliga	

Blodkärl	Hypotoni	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Ortostatisk hypotoni	mindre vanliga	mindre vanliga	vanliga
	Nekrotiserande vaskulit			mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Andnöd	sällsynta		mycket sällsynta
	Pneumonit	sällsynta		mycket sällsynta
	Lungödem	sällsynta		mycket sällsynta
	Hosta		mindre vanliga	
	Interstitiell lungsjukdom		mycket sällsynta ^{1,2}	
	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)			mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré	mindre vanliga	mindre vanliga	vanliga
	Muntorrhet	mindre vanliga	sällsynta	
	Flatulens	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Buksmärta	sällsynta	mindre vanliga	
	Förstoppning	sällsynta		sällsynta
	Dyspepsi	sällsynta	mindre vanliga	
	Kräkning	sällsynta	mindre vanliga	vanliga
	Gastrit	sällsynta		
	Bukobehag		sällsynta	sällsynta
	Illamående			vanliga
	Pankreatit			mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Avvikande leverfunktion/ leversjukdom	sällsynta ²	sällsynta ²	
	Gulsot			sällsynta
	Gallstas			sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Angioödem (även med dödlig utgång)	sällsynta	sällsynta	
	Erytem	sällsynta	sällsynta	
	Pruritus	sällsynta	mindre vanliga	
	Hudutslag	sällsynta	mindre vanliga	vanliga
	Hyperhidros	sällsynta	mindre vanliga	
	Urtikaria	sällsynta	sällsynta	vanliga
	Eksem		sällsynta	
	Läkemedelsutslag		sällsynta	
	Toxisk hudruption		sällsynta	

	Lupusliknande syndrom			mycket sällsynta
	Fotosensitivitetsreaktion			sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			mycket sällsynta
	Erythema multiforme			ingen känd frekvens
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Ryggsmärta	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Muskelspasmer (benkramper)	mindre vanliga	mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Myalgi	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Artralgi	sällsynta	sällsynta	
	Smärta i armar och ben (bensmärta)	sällsynta	sällsynta	
	Sensmärta (tendonitliknande symptom)		sällsynta	
	Systemisk lupus erythematosus	sällsynta ¹		mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion		mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Akut njursvikt		mindre vanliga	mindre vanliga
	Glukosuri			sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	mindre vanliga		vanliga
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringssättet	Bröstsmärta	mindre vanliga	mindre vanliga	
	Influensaliknande sjukdom	sällsynta	sällsynta	
	Smärta	sällsynta		
	Asteni (svaghet)		mindre vanliga	ingen känd frekvens
	Pyrexia			ingen känd frekvens
Undersökningar	Ökad halt urinsyra i blodet	mindre vanliga	sällsynta	
	Ökad halt kreatinin i blodet	sällsynta	mindre vanliga	
	Ökad halt kreatinfosfokinas i blodet	sällsynta	sällsynta	
	Ökad halt leverenzym i blodet	sällsynta	sällsynta	
	Minskat hemoglobin		sällsynta	

¹ Baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion.

² Se underavsnitten nedan för ytterligare information.

^a Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan. Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4 %) var vanligen jämförbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerade studier. De biverkningar som anges ovan har rapporterats

från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

Beskrivning av vissa biverkningar

Avvikande leverfunktion/leverrubbning

Flest fall av avvikande leverfunktion/leverrubbning efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

Sepsis

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller relaterade till en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan, har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket HCTZ som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med HCTZ förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftigt diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuerad arytm associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

Behandling

Telmisartan elimineras inte via hemofiltration och är inte dialyserbart. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare (ARBs), kombinationer, ATC-kod: C09DA07.

Kinzalkomb är en kombination av en angiotensin II-receptorblockerare, telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, dvs reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. Kinzalkomb en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

Verkningsmekanism

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp 1-(AT1)-blockerare. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karaktäriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar. 80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av HCTZ leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling, troligen genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med HCTZ påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar, effekten varar 6-12 timmar.

Farmakodynamisk effekt

Behandling av essentiell hypertoni

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4-8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40 mg-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

I en dubbelblind kontrollerad klinisk studie (n = 687 patienter utvärderade med avseende på effekt) med non-responders till kombinationen 80 mg/12,5 mg sågs en ökning i den blodtryckssänkande effekten med 2,7/7,6 mm Hg (systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck) vid behandling med kombinationen 80 mg/25 mg jämfört med fortsatt behandling med kombinationen 80 mg/12,5 mg (skillnad i anpassade medelvärden från baslinjen). I en uppföljande studie med kombinationen 80 mg/12,5 mg minskade blodtrycket ytterligare (resulterande i en generell minskning med 11,5/9,9 mm Hg (systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck)).

I en poolad analys av två liknande 8 veckors dubbelblinda placebokontrollerade studier jämfört med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n = 2 121 patienter utvärderade med avseende på effekt) sågs en signifikant större blodtryckssänkande effekt med 2,2/1,2 mm Hg (systoliskt blodtryck/diastoliskt

blodtryck) med förmån för kombinationen telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg (skillnad i anpassade medelvärden från baslinjen).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 2 5620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammahypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10 p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med liknande inkluderingskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n = 2 954) eller placebo (n = 2 972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan och 17,0 % i placebogruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85-1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I studien ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS) inkluderande patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00-2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14-3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken Kardiovaskulär prevention. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med HCTZ leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/HCTZ på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responnsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Kinzalkomb för alla grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig tillförsel av HCTZ och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5-1,5 timme efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42 % resp. 58 %. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC_{0-∞}) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel. Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av den fasta doskombinationen uppnås maxkoncentrationen av HCTZ ungefär 1,0-3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av HCTZ var den absoluta biotillgängligheten ca 60 %.

Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V_{DSS}) är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan också binder till vävnaderna.

Hydroklortiazid är proteinbundet till 64 % och distributionsvolymen är 0,8±0,3 l/kg.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av modersubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av ¹⁴C-märkt telmisartan representerar glukuroniden 11 % av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450 isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan. Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförsel av ¹⁴C-märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97 %) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförsel är > 1500 ml/min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid: Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa utan utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen. Ca 60 % av den orala dosen elimineras som oförändrad substans inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Telmisartan: Farmakokinetiken för oralt administrerat telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20-160 mg med mer än proportionella ökning av plasmakoncentrationer (C_{max} och AUC) med ökande doser. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel. Hydroklortiazid uppvisar linjär farmakokinetik.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och yngre patienter.

Kön

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2-3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av HCTZ hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

Nedsatt njurfunktion

Lägre plasmakoncentrationer observerades hos patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys. Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan inte avlägsnas med dialys. Halveringstiden för elimineringsfasen är inte förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är hastigheten av HCTZ-eliminationen reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av HCTZ. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för eliminationen ca 34 timmar.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga ytterligare prekliniska studier har genomförts för den fasta kombinationsprodukten 80 mg/25 mg. I tidigare prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och HCTZ samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare: minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och gastrointestinala skador. Gastrointestinala sår kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

Inga effekter av telmisartan på fertiliteten hos hanar eller honor observerades.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus. Studier med HCTZ har visat på en genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller.

För fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Meglumin
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K25)
Gul järnoxid (E172)
Natriumhydroxid
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al eller PA/PA/Al/PVC/Al). Ett blister innehåller 7 eller 10 tabletter.

Förpackningsstorlekar:

- Blister med 14, 28, 56 eller 98 tabletter eller
- Perforerade endosblister med 28 × 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kinzalkomb bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tableternas hygroskopiska egenskaper. Tabletterna bör endast tas ur blistret strax före administrering.

Vid enstaka tillfällen har det yttre lagret av blisterförpackningen separerat från det inre lagret mellan facken för tabletterna. Ingen åtgärd behöver vidtas om detta observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/214/011-015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19/04/2002

Datum för den senaste förnyelsen: 23/04/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in vart tredje år.

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller telmisartan 40 mg, hydroklortiazid 12,5 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och sorbitol (E420).
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
28 × 1 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/214/001	14 tabletter
EU/1/02/214/002	28 tabletter
EU/1/02/214/003	28 × 1 tabletter
EU/1/02/214/004	56 tabletter
EU/1/02/214/005	98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 7 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅ
TI
ON
TO
FR
LÖ
SÖ

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Endosblister (28 x 1 tabletter) eller alla icke 7 kalenderblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller telmisartan 80 mg, hydroklortiazid 12,5 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och sorbitol (E420).
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
28 × 1 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/214/006	14 tabletter
EU/1/02/214/007	28 tabletter
EU/1/02/214/008	28 × 1 tabletter
EU/1/02/214/009	56 tabletter
EU/1/02/214/010	98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 7 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅ
TI
ON
TO
FR
LÖ
SÖ

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Endosblister (28 x 1 tabletter) eller alla icke 7 kalenderblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller telmisartan 80 mg, hydroklortiazid 25 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och sorbitol (E420).
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
98 tabletter
28 × 1 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/214/011	14 tabletter
EU/1/02/214/012	28 tabletter
EU/1/02/214/013	28 × 1 tabletter
EU/1/02/214/014	56 tabletter
EU/1/02/214/015	98 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 7 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MÅ
TI
ON
TO
FR
LÖ
SÖ

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Endosblister (28 x 1 tablett) eller alla icke 7 kalenderblister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablett
telmisartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel:Information till användaren

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kinzalkomb är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kinzalkomb
3. Hur du använder Kinzalkomb
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kinzalkomb ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kinzalkomb är och vad det används för

Kinzalkomb är en kombination av två aktiva ämnen, telmisartan och hydroklortiazid i en tablett. Båda dessa ämnen hjälper till att kontrollera högt blodtryck.

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas angiotensin-II-receptorblockerare. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som gör att dina blodkärl blir trängre vilket i sin tur leder till att ditt blodtryck stiger. Telmisartan blockerar den här effekten av angiotensin II, vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sänks.
- Hydroklortiazid hör till en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika som orsakar ökad urinutsöndring, vilket även leder till en sänkning av ditt blodtryck.

Högt blodtryck som inte behandlas kan orsaka kärlskador i flera organ, som i vissa fall kan leda till hjärtattack, hjärtsvikt, njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symptom innan skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att bekräfta att det är normalt.

Kinzalkomb används för att behandla högt blodtryck (essentiell hypertoni) hos vuxna vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt när enbart telmisartan används.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kinzalkomb

Använd inte Kinzalkomb

- om du är allergisk mot telmisartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller mot något sulfonamid-derivat.
- Gravida kvinnor ska inte använda Kinzalkomb under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Kinzalkomb, se Graviditet och amning).
- om du har svåra leverproblem såsom gallstas eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan) eller någon annan svår leversjukdom.

- om du har en svår njursjukdom eller anuri (upphävd urinutsöndring) (mindre än 100 ml urin per dag).
- om din läkare fastställer att du har låga kaliumnivåer eller höga kalciumnivåer i blodet som inte förbättras med behandling.
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal innan du tar Kinzalkomb om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Kinsalkomb om du har eller har haft något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Lågt blodtryck (hypotoni) som gärna uppstår om du är uttorkad (kraftig förlust av kroppsvätska) eller om du har saltbrist på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), saltfattig diet, diarré, kräkningar eller hemofiltration
- Njursjukdom eller om du har genomgått en njurtransplantation
- Njurartärstenos (förträngning på blodkärl som leder till en eller båda njurarna)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Diabetes
- Gikt
- Förhöjda aldosteronhalter (vatten och saltansamling i kroppen tillsammans med obalans av olika mineraler i blodet).
- Systemisk lupus erythematosus (även kallad "lupus" eller "SLE") en sjukdom där kroppens immunsystem attackerar kroppen
- Den aktiva substansen hydroklortiazid kan orsaka en ovanlig reaktion som orsakar försämrad syn och ögonsmärta. Detta kan vara symtom på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller ett ökat tryck i ditt öga, och kan inträffa inom timmar till veckor efter att du tagit Kinzalkomb. Det kan leda till en permanent synnedsättning om tillståndet inte behandlas
- Om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Kinzalkomb.

Tala med läkare innan du tar Kinzalkomb:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
 Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även information under rubriken "Använd inte Kinzalkomb".
- om du tar digoxin.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Kinzalkomb ska du omedelbart söka vård.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Kinzalkomb rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Behandling med hydroklortiazid kan orsaka störningar i elektrolytbalansen i din kropp. Typiska symtom på rubbad vätske- eller elektrolytbalans är muntorrhet, svaghet, orkeslöshet, sömnlighet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, illamående (sjukdomskänsla), kräkningar, trötthet i musklerna

och onormalt snabb puls (snabbare än 100 slag per minut). Om du upplever något av dessa symptom ska du tala om det för din läkare.

Du ska också tala om för din läkare om du upplever att huden är mer känslig för solljus, med symptom som solbränna (som rödhet, klåda, svullnad, blåsor) som utvecklas snabbare än normalt.

Om du ska opereras eller sövas, ska du tala om för din läkare att du använder Kinzalkomb tabletter.

Kinzalkomb kan vara mindre effektivt vid behandling för att sänka blodtrycket hos färgade patienter.

Barn och ungdomar

Användning av Kinzalkomb hos barn och ungdomar upp till 18 år rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Kinzalkomb:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen på de andra läkemedlen eller vidta andra åtgärder. I vissa fall kan du behöva sluta ta något av läkemedlen. Detta gäller särskilt de läkemedel listade nedan om de tas samtidigt med Kinzalkomb:

- Litiuminnehållande läkemedel för att behandla vissa typer av depression.
- Läkemedel förknippade med lågt kaliumvärde i blodet (hypokalemi) såsom diuretika (vätskedrivande läkemedel), laxermedel (t ex ricinolja), kortikosteroider (t ex prednison), ACTH (ett hormon), amfotericin (ett svampdödande medel), carbenoxolon (används vid behandling av munsår), penicillin-G-natrium (ett antibiotikum), salicylsyra och derivat.
- Joderade kontrastmedel som används vid bilddiagnostiska undersökningar.
- Läkemedel som kan öka blodets kaliumvärde som kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, ACE-hämmare, ciklosporin (ett läkemedel som dämpar immunförsvaret) och andra läkemedel som heparinnatrium (ett antikoagulantium).
- Läkemedel vars effekt påverkas av förändringar av blodets kaliumvärde som hjärtläkemedel (t.ex. digoxin) eller läkemedel som kontrollerar din hjärtrytm (t.ex. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), läkemedel som används vid psykiska sjukdomar (t ex tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) och andra läkemedel som vissa antibiotika (sparfloxacin, pentamidin) eller vissa allergiläkemedel (terfenadin).
- Diabetesläkemedel (insulin eller tabletter som metformin).
- Läkemedel som används för att sänka nivån av blodfetter (kolestyramin och kolestipol).
- Blodtryckshöjande läkemedel som noradrenalin.
- Muskelavslappnande läkemedel som tubokurarin.
- Kalcium- och/eller vitamin D-tillskott.
- Antikolinerga läkemedel (läkemedel mot olika sjukdomstillstånd t.ex. kramp i magtarmkanalen, muskelspasmer i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som stöd vid narkos) som atropin och biperiden.
- Amantadin (läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom som även används för att behandla eller förebygga vissa virussjukdomar).
- Andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck, kortikosteroider, smärtstillande läkemedel (så kallade NSAID, antiinflammatoriska läkemedel), läkemedel för att behandla cancer, gikt eller artrit.
- Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna "Använd inte Kinzalkomb" och "Varningar och försiktighet").
- Digoxin

Kinzalkomb kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel, eller läkemedel som kan sänka blodtrycket (t. ex. baklofen, amifostin). Dessutom kan lågt blodtryck förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva läkemedel. Du kan märka det som yrsel när du står upp. Du ska därför rådfråga din läkare om du behöver ändra dosen på något av dina andra läkemedel när du tar Kinzalkomb.

Effekten av Kinzalkomb kan reduceras när du tar NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra och ibuprofen).

Kinzalkomb med mat och alkohol

Du kan ta Kinzalkomb med eller utan mat.

Undvik att dricka alkohol tills du talat med din läkare. Alkohol kan göra att ditt blodtryck sänks mer och/eller öka risken att du blir yr eller svimmar.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Kinzalkomb före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Kinzalkomb bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Kinzalkomb rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer känner sig yra, svimfärdiga eller som om allt omkring dem snurrar när de tagit Kinzalkomb. Om du känner av någon av dessa effekter ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Kinzalkomb innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Kinzalkomb innehåller mjölsocker (laktos)

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Kinzalkomb innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 169 mg sorbitol i varje tablett.

3. Hur du använder Kinzalkomb

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett per dag. Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag. Du kan ta Kinzalkomb med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas ned hela med lite vatten eller någon annan alkoholfri dryck. Det är viktigt att fortsätta ta Kinzalkomb varje dag tills läkaren ger annat besked.

Om din lever inte fungerar ordentligt bör normaldoserna inte överstiga 40 mg telmisartan en gång dagligen.

Om du har använt för stor mängd av Kinzalkomb

Om du av misstag tagit alltför många tabletter kan du få symtom som lågt blodtryck och hjärtklappning. Symtom som låg puls, yrsel, kräkningar, försämrad njurfunktion inklusive njursvikt har också rapporterats. På grund av innehållet av hydroklortiazid kan påtagligt lågt blodtryck och låga kaliumnivåer i blodet förekomma, vilket kan ge illamående, sömnlighet och muskelkramper och/eller oregelbundna hjärtslag i samband med samtidig användning av läkemedel som digitalis eller vissa läkemedel mot rytmrubbningar. Kontakta din läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning omedelbart.

Om du har glömt att ta Kinzalkomb

Bli inte orolig om du glömmer att ta en dos. Ta dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt sedan som förut. Om du glömmer medicinen en dag ska du ta den vanliga dosen nästa dag. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömda doser.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna kan förekomma med vissa frekvenser, dessa definieras enligt följande:

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling.

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis* (som ofta kallas ”blodförgiftning”) är en svår infektion med inflammatoriska reaktioner i hela kroppen), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem, även med dödlig utgång), blåsor och flagning av hudens yttersta lager (toxisk epidermal nekrolys); dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) eller mycket sällsynta (toxisk epidermal nekrolys; kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) men är extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Kinzalkomb.

Tänkbara biverkningar av Kinzalkomb:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Minskande kaliumvärden, oro, svimning (synkopé), upplevelse av domningar, stickningar (parastesier), svindel (vertigo), snabb hjärtrytm (takykardi), hjärtrytmrubbningar, lågt blodtryck, plötsligt blodtrycksfall när du reser dig upp, andningssvårigheter (dyspné), diarré, muntorrhet, flatulens, ryggsmärta, muskelspasmer, muskelsmärta, erektil dysfunktion (oförmåga att få eller bibehålla erektion), bröstsmärta, ökad urinsyranivå i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Inflammation i lungorna (bronkit), halsont, inflammerade bihålor, ökade nivåer av urinsyra i blodet, låga nivåer av natrium i blodet, nedstämdhet (depression), sömnsvårigheter (insomni), sömnstörning, nedsatt syn, dimsyn, andningssvårigheter, magsmärta, förstoppning, uppkördhet (dyspepsi), illamående (kräkningar), inflammation i magen (gastrit), avvikande leverfunktion (japanska patienter löper större risk att få denna biverkan), rodnad av huden (erytem), allergiska reaktioner som klåda eller utslag, ökad svettning, nässelutslag (urtikaria), ledvärk (artragi) och smärta i armar och ben, muskeltkramp, aktivering eller försämring av systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen vilket orsakar ledsmärta, hudutslag och feber), influensalik sjukdom, smärta, ökade nivåer av kreatinin, leverenzymmer eller kreatinfosfokinas i blodet.

Biverkningar som rapporterats för en av de enskilda komponenterna, kan vara en möjlig biverkan med Kinzalkomb även om de inte observerats i kliniska studier med detta läkemedel.

Telmisartan

Hos patienter som enbart använder telmisartan har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Övre luftvägsinfektion (till exempel halsont, inflammerade bihålor, vanlig förkylning), urinvägsinfektioner, infektion i urinblåsan, brist på röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer, långsam hjärtrytm (bradykardi), hosta, nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, svaghet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), ökning av vissa vita blodkroppar (eosinofili), allvarliga allergiska reaktioner (till exempel överkänslighet, anafylaktisk reaktion), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes), somnolens, orolig mage, eksem (en hudsjukdom), läkemedelsutslag, toxiskt hudutslag, sensmärta (tendonitliknande symtom), minskade hemoglobinnivåer (ett protein i blodet).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungvävnad (interstitiell lungsjukdom)**

* Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

** Det har rapporterats fall all av progressiv ärrbildning i lungvävnad vid behandling med telmisartan. Man vet dock inte om telmisartan är orsaken.

Hydroklortiazid

Hos patienter som enbart använder hydroklortiazid har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Förhöjd nivå av fetter i blodet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Illamående, låg halt av magnesium i blodet, minskad aptit.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Akut njursvikt.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), vilket ökar risken för blödning eller blåmärken (små lila-röda prickar i hud eller annan vävnad orsakad av blödning), hög halt av kalcium i blodet, högt blodsocker, huvudvärk, orolig mage, gulnad hud eller gulnade ögon (gulsot), överskott av gallämnen i blodet (gallstas), ljuskänslighetsreaktion, svårigheter att kontrollera nivån av glukos i blodet hos patienter med diabetes mellitus, glukos i urinen (glukosuri).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Onormal nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi), oförmåga hos benmärgen att fungera som den ska, minskat antal vita blodkroppar (leukopeni, agranulocytos), allvarliga allergiska reaktioner (t.ex. överkänslighet), förhöjt pH på grund av låg kloridhalt i blodet (rubbad syra-basbalans, hypokloremisk alkalos), akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring), inflammerad bukspottkörtel, lupusliknande syndrom (ett tillstånd liknande en sjukdom kallad systemisk lupus erythematosus där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen), inflammation i blodkärl (nekrotiserande vaskulit).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inflammation i salivkörtel, hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), brist på blodkroppar (aplastisk anemi), försämrad syn och ögonsmärta (möjliga tecken på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller glaukom med slutna kammarvinkel), hudsjukdomar såsom inflammerade blodkärl i huden, ökad känslighet för solljus, utslag, hudrodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, fjällande hud, feber (möjliga tecken på erythema multiforme), svaghet, försämrad njurfunktion.

Låga nivåer av natrium åtföljt av symtom från hjärnan eller nerver (illamående, fortskridande desorientering, apati eller orkeslöshet) förekommer i enstaka fall.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kinzalkomb ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta ut Kinzalkomb-tabletten ur den förseglade blisterförpackningen precis innan du ska ta den.

Vid enstaka tillfällen har det yttre lagret av blisterförpackningen separerat från det inre lagret mellan facken för tabletterna. Du behöver inte vidta några åtgärder om detta händer.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är telmisartan och hydroklortiazid. Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, röd järnoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstärkelseglykolat (typ A), sorbitol (E420).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tablett är röda och vita, avlånga tvåskiktstabletter präglade med koden H4.

Kinzalkomb finns tillgängliga i tryckförpackning (blister) med 14, 28, 56, eller 98 tablett eller som endosblister innehållande 28 x 1 tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta med om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgian

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbsida <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kinzalkomb är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kinzalkomb
3. Hur du använder Kinzalkomb
4. Eventuella biverkningar
7. Hur Kinzalkomb ska förvaras
8. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kinzalkomb är och vad det används för

Kinzalkomb är en kombination av två aktiva ämnen, telmisartan och hydroklortiazid i en tablett. Båda dessa ämnen hjälper till att kontrollera högt blodtryck.

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas angiotensin-II-receptorblockerare. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som gör att dina blodkärl blir trängre vilket i sin tur leder till att ditt blodtryck stiger. Telmisartan blockerar den här effekten av angiotensin II, vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sänks.
- Hydroklortiazid hör till en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika som orsakar ökad urinutsöndring, vilket även leder till en sänkning av ditt blodtryck.

Högt blodtryck som inte behandlas kan orsaka kärlskador i flera organ, som i vissa fall kan leda till hjärtattack, hjärtsvikt, njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symptom innan skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att bekräfta att det är normalt.

Kinzalkomb används för att behandla högt blodtryck (essentiell hypertoni) hos vuxna vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt när enbart telmisartan används.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kinzalkomb

Använd inte Kinzalkomb

- om du är allergisk mot telmisartan eller något annat innehållsämne som ingår i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller mot något sulfonamid-derivat.
- Gravida kvinnor ska inte använda Kinzalkomb under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Kinzalkomb, se Graviditet och amning).
- om du har svåra leverproblem såsom gallstas eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan) eller någon annan svår leversjukdom.

- om du har en svår njursjukdom eller anuri (upphävd urinutsöndring) (mindre än 100 ml urin per dag).
- om din läkare fastställer att du har låga kaliumnivåer eller höga kalciumnivåer i blodet som inte förbättras med behandling.
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal innan du tar Kinzalkomb om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Kinzalkomb om du har eller har haft något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Lågt blodtryck (hypotoni) som gärna uppstår om du är uttorkad (kraftig förlust av kroppsvätska) eller om du har saltbrist på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), saltfattig diet, diarré, kräkningar eller hemofiltration
- Njursjukdom eller om du har genomgått en njurtransplantation
- Njurartärstenos (förträngning på blodkärl som leder till en eller båda njurarna)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Diabetes
- Gikt
- Förhöjda aldosteronhalter (vatten och saltansamling i kroppen tillsammans med obalans av olika mineraler i blodet).
- Systemisk lupus erythematosus (även kallad "lupus" eller "SLE") en sjukdom där kroppens immunsystem attackerar kroppen
- Den aktiva substansen hydroklortiazid kan orsaka en ovanlig reaktion som orsakar försämrad syn och ögonsmärta. Detta kan vara symtom på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller ett ökat tryck i ditt öga, och kan inträffa inom timmar till veckor efter att du tagit Kinzalkomb. Det kan leda till en permanent synnedsättning om tillståndet inte behandlas
- Om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Kinzalkomb.

Tala med läkare innan du tar Kinzalkomb:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
 Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även information under rubriken "Använd inte Kinzalkomb".
- om du tar digoxin.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Kinzalkomb ska du omedelbart söka vård.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Kinzalkomb rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Behandling med hydroklortiazid kan orsaka störningar i elektrolytbalansen i din kropp. Typiska symtom på rubbad vätske- eller elektrolytbalans är muntorrhet, svaghet, orkeslöshet, sömnlighet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, illamående (sjukdomskänsla), kräkningar, trötthet i musklerna

och onormalt snabb puls (snabbare än 100 slag per minut). Om du upplever något av dessa symptom ska du tala om det för din läkare.

Du ska också tala om för din läkare om du upplever att huden är mer känslig för solljus, med symptom som solbränna (som rödhet, klåda, svullnad, blåsor) som utvecklas snabbare än normalt.

Om du ska opereras eller sövas, ska du tala om för din läkare att du använder Kinzalkomb tabletter.

Kinzalkomb kan vara mindre effektivt vid behandling för att sänka blodtrycket hos färgade patienter.

Barn och ungdomar

Användning av Kinzalkomb hos barn och ungdomar upp till 18 år rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Kinzalkomb

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen på de andra läkemedlen eller vidta andra åtgärder. I vissa fall kan du behöva sluta ta något av läkemedlen. Detta gäller särskilt de läkemedel listade nedan om de tas samtidigt med Kinzalkomb:

- Litiuminnehållande läkemedel för att behandla vissa typer av depression
- Läkemedel förknippade med lågt kaliumvärde i blodet (hypokalemi) såsom diuretika (vätskedrivande läkemedel), laxermedel (t ex ricinolja), kortikosteroider (t ex prednison), ACTH (ett hormon), amfotericin (ett svampdödande medel), carbenoxolon (används vid behandling av munsår), penicillin-G-natrium (ett antibiotikum), salicylsyra och derivat.
- Joderade kontrastmedel som används vid bilddiagnostiska undersökningar.
- Läkemedel som kan öka blodets kaliumvärde som kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, ACE-hämmare, ciklosporin (ett läkemedel som dämpar immunförsvaret) och andra läkemedel som heparinnatrium (ett antikoagulantium).
- Läkemedel vars effekt påverkas av förändringar av blodets kaliumvärde som hjärtläkemedel (t.ex. digoxin) eller läkemedel som kontrollerar din hjärtrytm (t.ex. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), läkemedel som används vid psykiska sjukdomar (t ex tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) och andra läkemedel som vissa antibiotika (sparfloxacin, pentamidin) eller vissa allergiläkemedel (terfenadin).
- Diabetesläkemedel (insulin eller tabletter som metformin).
- Läkemedel som används för att sänka nivån av blodfetter (kolestyramin och kolestipol).
- Blodtryckshöjande läkemedel som noradrenalin.
- Muskelavslappnande läkemedel som tubokurarin.
- Kalcium- och/eller vitamin D-tillskott.
- Antikolinerga läkemedel (läkemedel mot olika sjukdomstillstånd t.ex. kramp i magtarmkanalen, muskelspasmer i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som stöd vid narkos) som atropin och biperiden.
- Amantadin (läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom som även används för att behandla eller förebygga vissa virussjukdomar).
- Andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck, kortikosteroider, smärtstillande läkemedel (så kallade NSAID, antiinflammatoriska läkemedel), läkemedel för att behandla cancer, gikt eller artrit.
- Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna "Använd inte Kinzalkomb" och "Varningar och försiktighet").
- Digoxin

Kinzalkomb kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel, eller läkemedel som kan sänka blodtrycket (t. ex. baklofen, amifostin). Dessutom kan lågt blodtryck förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva läkemedel. Du kan märka det som yrsel när du står upp. Du ska därför rådfråga din läkare om du behöver ändra dosen på något av dina andra läkemedel när du tar Kinzalkomb.

Effekten av Kinzalkomb kan reduceras när du tar NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra och ibuprofen).

Kinzalkomb med mat och alkohol

Du kan ta Kinzalkomb med eller utan mat.

Undvik att dricka alkohol tills du talat med din läkare. Alkohol kan göra att ditt blodtryck sänks mer och/eller öka risken att du blir yr eller svimmar.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Kinzalkomb före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Kinzalkomb bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Kinzalkomb rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer känner sig yra, svimfärdiga eller som om allt omkring dem snurrar när de tar Kinzalkomb. Om du känner av någon av dessa effekter ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Kinzalkomb innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Kinzalkomb innehåller mjölksocker (laktos)

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Kinzalkomb innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 338 mg sorbitol i varje tablett. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du inte tål vissa sockerarter, eller om du har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du använder Kinzalkomb

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett per dag. Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag. Du kan ta Kinzalkomb med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas ned hela med lite vatten eller någon annan alkoholfri dryck. Det är viktigt att fortsätta ta Kinzalkomb varje dag tills läkaren ger annat besked.

Om din lever inte fungerar ordentligt bör normaldoserna inte överstiga 40 mg telmisartan en gång dagligen.

Om du har använt t för stor mängd av Kinzalkomb

Om du av misstag tagit alltför många tabletter kan du få symtom som lågt blodtryck och hjärtklappning. Symtom som låg puls, yrsel, kräkningar, försämrad njurfunktion inklusive njursvikt har också rapporterats. På grund av innehållet av hydroklortiazid kan påtagligt lågt blodtryck och låga kaliumnivåer i blodet förekomma, vilket kan ge illamående, sömnlighet och muskelkramper och/eller

oregelbundna hjärtslag i samband med samtidig användning av digitalis eller vissa läkemedel mot rytmrubbningar. Kontakta din läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning omedelbart.

Om du har glömt att ta Kinzalkomb

Bli inte orolig om du glömmet att ta en dos. Ta dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt sedan som förut. Om du glömmet medicinen en dag ska du ta den vanliga dosen nästa dag. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömda doser.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna kan förekomma med vissa frekvenser, dessa definieras enligt följande:

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling.

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis* (som ofta kallas ”blodförgiftning”) är en svår infektion med inflammatoriska reaktioner i hela kroppen), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem, även med dödlig utgång), blåsor och flagnig av hudens yttersta lager (toxisk epidermal nekrolys); dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) eller mycket sällsynta (toxisk epidermal nekrolys; kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) men är extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Kinzalkomb.

Tänkbara biverkningar av Kinzalkomb:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Minskande kaliumvärden, oro, svimning (synkopé), upplevelse av domningar, stickningar (parastesier), svindel (vertigo), snabb hjärtrytm (takykardi), hjärtrytmrubbningar, lågt blodtryck, plötsligt blodtrycksfall när du reser dig upp, andningssvårigheter (dyspné), diarré, muntorrhet, flatulens, ryggsmärta, muskelspasmer, muskelvärk, erektil dysfunktion (oförmåga att få eller bibehålla erektion), bröstsmärta, ökad urinsyrainivå i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Inflammation i lungorna (bronkit), halsont, inflammerade bihålor, ökade nivåer av urinsyra i blodet, låga nivåer av natrium i blodet, nedstämdhet (depression), sömnsvårigheter (insomni), sömnstörning, nedsatt syn, dimsyn, andningssvårigheter, magsmärta, förstoppning, uppkördhet (dyspepsi), illamående (kräkningar), inflammation i magen (gastrit), avvikande leverfunktion (japanska patienter löper större risk att få denna biverkan), rodnad av huden (erytem), allergiska reaktioner som klåda eller utslag, ökad svettning, nässelutslag (urtikaria), ledvärk (artralgi) och smärta i armar och ben, muskelkramper, aktivering eller försämring av systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen vilket orsakar ledsmärta, hudutslag och feber), influensalik sjukdom, smärta, ökade nivåer av kreatinin, leverenzymmer eller kreatinfosfokinase i blodet.

Biverkningar som rapporterats för en av de enskilda komponenterna, kan vara en möjlig biverkan med Kinzalkomb även om de inte observerats i kliniska studier med detta läkemedel.

Telmisartan

Hos patienter som enbart använder telmisartan har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Övre luftvägsinfektion (till exempel halsont, inflammerade bihålor, vanlig förkylning), urinvägsinfektioner, infektion i urinblåsan, brist på röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer, långsam hjärtrytm (bradykardi), hosta, nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, svaghet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), ökning av vissa vita blodkroppar (eosinofili), allvarliga allergiska reaktioner (till exempel överkänslighet, anafylaktisk reaktion), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes), somnolens, orolig mage, eksem (en hudsjukdom), läkemedelsutslag, toxiskt hudutslag, sensmärta (tendonitliknande symtom), minskade hemoglobinnivåer (ett protein i blodet).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungvävnad (interstitiell lungsjukdom)**

* Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

** Det har rapporterats fall all av progressiv ärrbildning i lungvävnad vid behandling med telmisartan. Man vet dock inte om telmisartan är orsaken.

Hydroklortiazid

Hos patienter som enbart använder hydroklortiazid har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Förhöjd nivå av fetter i blodet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Illamående, låg halt av magnesium i blodet, minskad aptit.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Akut njursvikt.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), vilket ökar risken för blödning eller blåmärken (små lila-röda prickar i hud eller annan vävnad orsakad av blödning), hög halt av kalcium i blodet, högt blodsocker, huvudvärk, orolig mage, gulnad hud eller gulnade ögon (gulsot), överskott av gallämnen i blodet (gallstas), ljuskänslighetsreaktion, svårigheter att kontrollera nivån av glukos i blodet hos patienter med diabetes mellitus, glukos i urinen (glukosuri).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Onormal nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi), oförmåga hos benmärgen att fungera som den ska, minskat antal vita blodkroppar (leukopeni, agranulocytos), allvarliga allergiska reaktioner (t.ex. överkänslighet), förhöjt pH på grund av låg kloridhalt i blodet (rubbad syra-basbalans, hypokloremisk alkalos), akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring), inflammerad bukspottkörtel, lupusliknande syndrom (ett tillstånd liknande en sjukdom kallad systemisk lupus erythematosus där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen), inflammation i blodkärl (nekrotiserande vaskulit).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inflammation i salivkörtel, hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), brist på blodkroppar (aplastisk anemi), försämrad syn och ögonsmärta (möjliga tecken på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller glaukom med slutna kammavinkel), hudsjukdomar såsom inflammerade blodkärl i huden, ökad känslighet för solljus, utslag, hudrodnad, blåsor på läppar, ögon

eller mun, fjällande hud, feber (möjliga tecken på erythema multiforme), svaghet, försämrad njurfunktion.

Låga nivåer av natrium åtföljt av symtom från hjärnan eller nerver (illamående, fortskridande desorientering, apati eller orkeslöshet) förekommer i enstaka fall.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kinzalkomb ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta ut Kinzalkomb-tabletten ur den förseglade blisterförpackningen precis innan du ska ta den.

Vid enstaka tillfällen har det yttre lagret av blisterförpackningen separerat från det inre lagret mellan facken för tabletterna. Du behöver inte vidta några åtgärder om detta händer.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är telmisartan och hydroklortiazid. Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, röd järnoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstärkelseglykolat (typ A), sorbitol (E420).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletter är röda och vita, avlånga tvåskiktstabletter präglade med koden H8.

Kinzalkomb finns tillgänglig i tryckförpackning (blister) med 14, 28, 56, eller 98 tabletter, eller som endosblister innehållande 28 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletter telmisartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kinzalkomb är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kinzalkomb
3. Hur du använder Kinzalkomb
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kinzalkomb ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kinzalkomb är och vad det används för

Kinzalkomb är en kombination av två aktiva ämnen, telmisartan och hydroklortiazid i en tablett. Båda dessa ämnen hjälper till att kontrollera högt blodtryck.

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas angiotensin-II-receptorblockerare. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som gör att dina blodkärl blir trängre vilket i sin tur leder till att ditt blodtryck stiger. Telmisartan blockerar den här effekten av angiotensin II, vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sänks.
- Hydroklortiazid hör till en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika som orsakar ökad urinutsöndring, vilket även leder till en sänkning av ditt blodtryck.

Högt blodtryck som inte behandlas kan orsaka kärlskador i flera organ, som i vissa fall kan leda till hjärtattack, hjärtsvikt, njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symptom innan skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att bekräfta att det är normalt.

Kinzalkomb används för att behandla högt blodtryck (essentiell hypertoni) hos vuxna vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med Kinzalkomb 80/12,5 mg eller som tidigare behandlats med telmisartan och hydroklortiazid som separata doser.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kinzalkomb

Använd inte Kinzalkomb

- om du är allergisk mot telmisartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller mot något sulfonamid-derivat
- Gravida kvinnor ska inte använda Kinzalkomb under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Kinzalkomb, se Graviditet och amning).
- om du har svåra leverproblem såsom gallstas eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan) eller någon annan svår leversjukdom

- om du har en svår njursjukdom eller anuri (upphävd urinutsöndring) (mindre än 100 ml urin per dag).
- om din läkare fastställer att du har låga kaliumnivåer eller höga kalciumnivåer i blodet som inte förbättras med behandling.
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och du behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal innan du tar Kinzalkomb om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med för läkare innan du tar Kinzalkomb om du har eller har haft något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Lågt blodtryck (hypotoni) som gärna uppstår om du är uttorkad (kraftig förlust av kroppsvätska) eller om du har saltbrist på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), saltfattig diet, diarré, kräkningar eller hemofiltration
- Njursjukdom eller om du har genomgått en njurtransplantation
- Njurartärstenos (förträngning på blodkärl som leder till en eller båda njurarna)
- Leversjukdom
- Hjärtproblem
- Diabetes
- Gikt
- Förhöjda aldosteronhalter (vatten och saltansamling i kroppen tillsammans med obalans av olika mineraler i blodet).
- Systemisk lupus erythematosus (även kallad ”lupus” eller ”SLE”) en sjukdom där kroppens immunsystem attackerar kroppen
- Den aktiva substansen hydroklortiazid kan orsaka en ovanlig reaktion som orsakar försämrad syn och ögonsmärta. Detta kan vara symtom på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller ett ökat tryck i ditt öga, och kan inträffa inom timmar till veckor efter att du tagit Kinzalkomb. Det kan leda till en permanent synnedsättning om tillståndet inte behandlas
- Om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Kinzalkomb.

Tala med läkare innan du tar Kinzalkomb:

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.
 Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum. Se även information under rubriken ”Använd inte Kinzalkomb”.
- om du tar digoxin.
- om du tidigare har fått andnings- eller lungproblem (inklusive inflammation eller vätska i lungorna) efter intag av hydroklortiazid. Om du får svår andnöd eller svåra andningsproblem efter att du har tagit Kinzalkomb ska du omedelbart söka vård.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Kinzalkomb rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Behandling med hydroklortiazid kan orsaka störningar i elektrolybalansen i din kropp. Typiska symtom på rubbad vätske- eller elektrolytbalans är muntorrhet, svaghet, orkeslöshet, sömnlighet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, illamående (sjukdomskänsla), kräkningar, trötthet i musklerna

och onormalt snabb puls (snabbare än 100 slag per minut). Om du upplever något av dessa symptom ska du tala om det för din läkare.

Du ska också tala om för din läkare om du upplever att huden är mer känslig för solljus, med symptom som solbränna (som rödhet, klåda, svullnad, blåsor) som utvecklas snabbare än normalt.

Om du ska opereras eller sövas, ska du tala om för din läkare att du använder Kinzalkomb tabletter.

Kinzalkomb kan vara mindre effektivt vid behandling för att sänka blodtrycket hos färgade patienter.

Barn och ungdomar

Användning av Kinzalkomb hos barn och ungdomar upp till 18 år rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Kinzalkomb:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen på de andra läkemedlen eller vidta andra åtgärder. I vissa fall kan du behöva sluta ta något av läkemedlen. Detta gäller särskilt de läkemedel listade nedan om de tas samtidigt med Kinzalkomb:

- Litiuminnehållande läkemedel för att behandla vissa typer av depression
- Läkemedel förknippade med lågt kaliumvärde i blodet (hypokalemi) såsom diuretika (vätskedrivande läkemedel), laxermedel (t ex ricinolja), kortikosteroider (t ex prednison), ACTH (ett hormon), amfotericin (ett svampdödande medel), carbenoxolon (används vid behandling av munsår), penicillin-G-natrium (ett antibiotikum), salicylsyra och derivat.
- Joderade kontrastmedel som används vid bilddiagnostiska undersökningar.
- Läkemedel som kan öka blodets kaliumvärde som kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, ACE-hämmare, ciklosporin (ett läkemedel som dämpar immunförsvaret) och andra läkemedel som heparinnatrium (ett antikoagulantium).
- Läkemedel vars effekt påverkas av förändringar av blodets kaliumvärde som hjärtläkemedel (t.ex. digoxin) eller läkemedel som kontrollerar din hjärtrytm (t.ex. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), läkemedel som används vid psykiska sjukdomar (t ex tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) och andra läkemedel som vissa antibiotika (sparfloxacin, pentamidin) eller vissa allergiläkemedel (terfenadin).
- Diabetesläkemedel (insulin eller tabletter som metformin).
- Läkemedel som används för att sänka nivån av blodfetter (kolestyramin och kolestipol).
- Blodtryckshöjande läkemedel som noradrenalin.
- Muskelavslappnande läkemedel som tubokurarin.
- Kalcium- och/eller vitamin D-tillskott.
- Antikolinerga läkemedel (läkemedel mot olika sjukdomstillstånd t.ex. kramp i magtarmkanalen, muskelspasmer i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som stöd vid narkos) som atropin och biperiden.
- Amantadin (läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom som även används för att behandla eller förebygga vissa virussjukdomar).
- Andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck, kortikosteroider, smärtstillande läkemedel (så kallade NSAID, antiinflammatoriska läkemedel), läkemedel för att behandla cancer, gikt eller artrit.
- Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även information under rubrikerna "Använd inte Kinzalkomb" och "Varningar och försiktighet").
- Digoxin.

Kinzalkomb kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel, eller läkemedel som kan sänka blodtrycket (t. ex. baklofen, amifostin). Dessutom kan lågt blodtryck förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva läkemedel. Du kan märka det som yrsel när du står upp. Du ska därför rådfråga din läkare om du behöver ändra dosen på något av dina andra läkemedel när du tar Kinzalkomb.

Effekten av Kinzalkomb kan reduceras när du tar NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen).

Kinzalkomb med mat och alkohol

Du kan ta Kinzalkomb med eller utan mat.

Undvik att dricka alkohol tills du talat med din läkare. Alkohol kan göra att ditt blodtryck sänks mer och/eller öka risken att du blir yr eller svimmar.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Kinzalkomb före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Kinzalkomb bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Kinzalkomb rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer känner sig yra, svimfärdiga eller som om allt omkring dem snurrar när de tar Kinzalkomb. Om du känner av någon av dessa effekter ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Kinzalkomb innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Kinzalkomb innehåller mjölksocker (laktos)

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Kinzalkomb innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 338 mg sorbitol i varje tablett. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du inte tål vissa sockerarter, eller om du har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du använder Kinzalkomb

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett per dag. Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag. Du kan ta Kinzalkomb med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas ned hela med lite vatten eller någon annan alkoholfri dryck. Det är viktigt att fortsätta ta Kinzalkomb varje dag tills läkaren ger annat besked.

Om din lever inte fungerar ordentligt bör normaldoserna inte överstiga 40 mg telmisartan en gång dagligen.

Om du har använt för stor mängd av Kinzalkomb

Om du av misstag tagit alltför många tabletter kan du få symtom som lågt blodtryck och hjärtklappning. Symtom som låg puls, yrsel, kräkningar, försämrad njurfunktion inklusive njursvikt har också rapporterats. På grund av innehållet av hydroklortiazid kan påtagligt lågt blodtryck och låga kaliumnivåer i blodet förekomma, vilket kan ge illamående, sömnhet och muskelkramper och/eller

oregelbundna hjärtslag i samband med samtidig användning av läkemedel som digitalis eller vissa läkemedel mot rytmrubbningar. Kontakta din läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning omedelbart.

Om du har glömt att ta Kinzalkomb

Bli inte orolig om du glömmet att ta en dos. Ta dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt sedan som förut. Om du glömmet medicinen en dag ska du ta den vanliga dosen nästa dag. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömda doser.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling.

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis* (som ofta kallas ”blodförgiftning”) är en svår infektion med inflammatoriska reaktioner i hela kroppen), hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem, även med dödlig utgång), blåsor och flagnig av hudens yttersta lager (toxisk epidermal nekrolys); dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare) eller mycket sällsynta (toxisk epidermal nekrolys; kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) men är extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Kinzalkomb

Tänkbara biverkningar av Kinzalkomb:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Yrsel.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Minskande kaliumvärden, oro, svimning (synkopé), upplevelse av domningar, stickningar (parastesier), svindel (vertigo), snabb hjärtrytm (takykardi), hjärtrytmrubbningar, lågt blodtryck, plötsligt blodtrycksfall när man ställer sig upp, andfäddhet (dyspné), diarré, muntorrhet, väderspänning, ryggsmärta, muskelspasmer, muskelsmärta, erektil dysfunktion (oförmåga att få eller bibehålla erektion), bröstsmärta, ökad urinsyranivå i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Inflammation i lungorna (bronkit), halsont, inflammerade bihålor, ökade nivåer av urinsyra i blodet, låga nivåer av natrium i blodet, nedstämdhet (depression), sömnsvårigheter (insomni), sömnstörning, nedsatt syn, dimsyn, andningssvårigheter, magsmärta, förstoppning, uppkördhet (dyspepsi), illamående (kräkningar), inflammation i magen (gastrit), avvikande leverfunktion (japanska patienter löper större risk att få denna biverkan), rodnad av huden (erytem), allergiska reaktioner som klåda eller utslag, ökad svettning, nässelutslag (urtikaria), ledvärk (artragi) och smärta i armar och ben, muskelkramper, aktivering eller försämring av systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen vilket orsakar ledsmärta, hudutslag och feber), influensalik sjukdom, smärta, ökade nivåer av kreatinin, leverenzymmer eller kreatinfosfokinas i blodet.

Biverkningar som rapporterats för en av de enskilda komponenterna, kan vara en möjlig biverkan med Kinzalkomb, även om de inte observerats i kliniska studier med detta läkemedel.

Telmisartan

Hos patienter som enbart använder telmisartan har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Övre luftvägsinfektion (till exempel halsont, inflammerade bihålor, vanlig förkylning), urinvägsinfektioner, infektion i urinblåsan, brist på röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer, långsam hjärtrytm (bradykardi), hosta, nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, svaghet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), ökning av vissa vita blodkroppar (eosinofili), allvarliga allergiska reaktioner (till exempel överkänslighet, anafylaktisk reaktion), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes), somnolens, orolig mage, eksem (en hudsjukdom), läkemedelsutslag, toxiskt hudutslag, sensmärta (tendonitliknande symtom), minskade hemoglobinnivåer (ett protein i blodet).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Progressiv ärrbildning i lungvävnad (interstitiell lungsjukdom)**

* Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

** Det har rapporterats fall all av progressiv ärrbildning i lungvävnad vid behandling med telmisartan. Man vet dock inte om telmisartan är orsaken.

Hydroklortiazid

Hos patienter som enbart använder hydroklortiazid har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Förhöjd nivå av fetter i blodet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Illamående, låg halt av magnesium i blodet, minskad aptit.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Akut njursvikt.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), vilket ökar risken för blödning eller blåmärken (små lila-röda prickar i hud eller annan vävnad orsakad av blödning), hög halt av kalcium i blodet, högt blodsocker, huvudvärk, orolig mage, gulnad hud eller gulnade ögon (gulsot), överskott av gallämnen i blodet (gallstas), ljuskänslighetsreaktion, svårigheter att kontrollera nivån av glukos i blodet hos patienter med diabetes mellitus, glukos i urinen (glukosuri).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Onormal nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi), oförmåga hos benmärgen att fungera som den ska, minskat antal vita blodkroppar (leukopeni, agranulocytos), allvarliga allergiska reaktioner (t.ex. överkänslighet), förhöjt pH på grund av låg kloridhalt i blodet (rubbad syra-basbalans, hypokloremisk alkalos), akut andnödssyndrom (tecken på detta är svår andnöd, feber, svaghet och förvirring), inflammerad bukspottkörtel, lupusliknande syndrom (ett tillstånd liknande en sjukdom kallad systemisk lupus erythematosus där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen), inflammation i blodkärl (nekrotiserande vaskulit).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inflammation i salivkörtel, hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer), brist på blodkroppar (aplastisk anemi), försämrad syn och ögonsmärta (möjliga tecken på vätskeansamling i ögat (mellan åderhinnan och senhinnan) eller glaukom med slutet kammarvinkel), hudsjukdomar såsom inflammerade blodkärl i huden, ökad känslighet för solljus, utslag, hudrodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, fjällande hud, feber (möjliga tecken på erythema multiforme), svaghet, försämrad njurfunktion.

Låga nivåer av natrium åtföljt av symtom från hjärnan eller nerver (illamående, fortskridande desorientering, apati eller orkeslöshet) förekommer i enstaka fall.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kinzalkomb ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används för utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta ut Kinzalkomb-tabletten ur den förseglade blisterförpackningen precis innan du ska ta den.

Vid enstaka tillfällen har det yttre lagret av blisterförpackningen separerat från det inre lagret mellan facken för tabletterna. Du behöver inte vidta några åtgärder om detta händer.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är telmisartan och hydroklortiazid. Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 25 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, meglumin, mikrokristallin cellulosa, povidon K25, gul järnoxid (E172), natriumhydroxid, natriumstärkelseglykolat (typ A), sorbitol (E420).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tablett är gula och vita, avlånga tvåskiktstabletter, präglade med koden H9.

Kinzalkomb finns tillgänglig i tryckförpackning (blister) med 14, 28, 56, eller 98 tablett, eller som endosblister innehållande 28 x 1 tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta med om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Health Care

Tél: (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.