

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos

Comprimidos de color rosa claro, moteados, ovalados, biconvexos, marcados con L1 en una cara, dimensiones del comprimido: longitud aproximada de 14 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos

Comprimidos de color naranja claro, moteados, ovalados, biconvexos, marcados con L2 en una cara, dimensiones del comprimido: longitud aproximada de 17 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Tolucombi, asociación a dosis fijas (40 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida y 80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida), está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con telmisartán.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La asociación a dosis fijas debe tomarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con telmisartán 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con telmisartán 80 mg.

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es pequeña, pero no ha sugerido efectos adversos renales y no se considera necesario ajustar la dosis. Se aconseja una monitorización periódica de la función renal (ver sección 4.4). Debido al componente hidroclorotiazida, la asociación a dosis fijas está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Telmisartán no se elimina de la sangre por hemofiltración y no es dializable.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Tolucombi se debe administrar con precaución. Para telmisartán, la posología no debe superar los 40 mg una vez al día. La asociación a dosis fijas está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tolucombi en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el uso de Tolucombi en niños y adolescentes

Forma de administración

Los comprimidos de Tolucombi son para administración oral una vez al día y deben tragarse enteros con líquido. Tolucombi puede tomarse con o sin alimentos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Tolucombi debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster justo antes de la administración (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de telmisartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática

Telmisartán/hidroclorotiazida no debe administrarse en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que telmisartán se elimina principalmente en la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento de telmisartán reducido.

Además, telmisartán/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Telmisartán/hidroclorotiazida no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3). No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. La experiencia con telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con función renal insuficiente puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos.

Telmisartán no se elimina de la sangre por hemofiltración y no es dializable.

Pacientes con depleción de volumen y/o sodio

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones, especialmente la depleción de volumen y/o sodio, deben ser corregidas antes de la administración de Tolucombi.

Se han observado casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) con el uso de hidroclorotiazida.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento se ha asociado con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán/hidroclorotiazida.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y en tratamiento con telmisartán puede aparecer hipoglucemia. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en el medicamento no se han descrito efectos o estos han sido mínimos.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico

Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de indicio de desequilibrio de líquidos o de electrolitos la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

- Hipopotasemia

Si bien puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH) (ver sección 4.5).

- Hiperpotasemia

A la inversa, es posible una hiperpotasemia debida al bloqueo de los receptores de la angiotensina II (AT₁)

por el componente telmisartán del medicamento. Si bien no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con telmisartán/hidroclorotiazida, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Con telmisartán/hidroclorotiazida deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio (ver sección 4.5).

- Alcalosis hipoclorémica

Por lo general, el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

- Hipercalcemia

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- Hipomagnesemia

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia (ver sección 4.5).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente, menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Cardiopatía isquémica

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

General

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos la hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o

penicilina.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer (ver sección 4.8). Los efectos fotosensibilizantes de hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Tolucombi y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con telmisartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio sérico así como de su toxicidad. Se han notificado asimismo casos raros con bloqueantes del receptor de la angiotensina II (incluyendo telmisartán/hidroclorotiazida). No se recomienda la administración conjunta de litio con telmisartán/hidroclorotiazida (ver sección 4.4). Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados).

Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

Productos de contraste yodados

En caso de deshidratación causada por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal funcional aguda, especialmente durante el uso de dosis altas de productos de contraste yodados. Se requiere rehidratación antes de la administración del producto yodado.

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia (p. ej. inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica)

Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a aumentos del potasio sérico y, por lo tanto, no se recomienda (ver sección 4.4).

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero

Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del ECG cuando telmisartán/hidroclorotiazida se administra con medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de *torsades de pointes* (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor de predisposición de *torsades de pointes*.

- antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida);
- antiarrítmicos de Clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida);
- algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol);
- otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Glucósidos digitálicos

La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Otros agentes antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Antidiabéticos (orales e insulina)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.4).

Metformina

Metformina debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios, la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC_{0-24} y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)

El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Miorrelajantes no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p. ej., probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis de probenecid o de sulfipirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad de alopurinol.

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej., tratamiento con vitamina D), los niveles de este en suero deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Beta-bloqueantes y diazóxido

El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por amantadina.

Citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.

Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

No existen datos suficientes sobre la utilización de telmisartán/hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si se produce una exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no se debe usar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/hidroclorotiazida durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. A dosis altas, las tiazidas provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de

telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. En caso de utilizar telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en seres humanos con la asociación a dosis fijas ni con los componentes individuales.

En estudios preclínicos, no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tolucombi puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A veces se pueden producir mareos, síncope o vértigo al tomar antihipertensivos tales como telmisartán/hidroclorotiazida.

Si los pacientes experimentan estos efectos adversos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente es mareo. Raramente puede aparecer angioedema grave ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$).

La incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán/hidroclorotiazida fue comparable a aquella descrita con solo telmisartán, en ensayos clínicos controlados randomizados que incluyeron 1 471 pacientes randomizados que recibieron telmisartán asociado a hidroclorotiazida (835) o telmisartán solo (636). La relación entre la incidencia de reacciones adversas y la dosis no se ha establecido y no se ha observado una correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos y que se producen más frecuentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartán asociado a hidroclorotiazida que con placebo, se muestran a continuación, de acuerdo con la Clasificación por Órganos y Sistemas. Las reacciones adversas conocidas para cada componente individual, pero que no han sido observadas en los ensayos clínicos, pueden producirse durante el tratamiento con telmisartán/hidroclorotiazida.

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales pueden ser posibles reacciones adversas con telmisartán/hidroclorotiazida, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos de este producto.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización

		Frecuencia
--	--	------------

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Telmisartán/ Hidroclorotiazida	Telmisartán^a	Hidroclorotiazida
Infecciones e infestaciones	Sepsis incluyendo desenlace mortal		rara ²	
	Bronquitis	rara		
	Faringitis	rara		
	Sinusitis	rara		
	Infección de las vías respiratorias superiores		poco frecuente	
	Infección de las vías urinarias		poco frecuente	
	Cistitis		poco frecuente	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide)			frecuencia no conocida ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		poco frecuente	
	Eosinofilia		rara	
	Trombocitopenia		rara	rara
	Púrpura trombocitopénica			rara
	Anemia aplásica			frecuencia no conocida
	Anemia hemolítica			muy rara
	Insuficiencia de médula ósea			muy rara
	Leucopenia			muy rara
	Agranulocitosis			muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica		rara	
	Hipersensibilidad		rara	muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	poco frecuente		muy frecuente
	Hiperuricemia	rara		frecuente
	Hiponatremia	rara	rara	frecuente
	Hiperpotasemia		poco frecuente	
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)		rara	
	Hipomagnesemia			frecuente
	Hipercalcemia			rara
	Alcalosis hipoclorémica			muy rara
	Apetito disminuido			frecuente
	Hiperlipidemia			muy frecuente
	Hiperglucemia			rara

	Diabetes mellitus mal controlada			rara
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	poco frecuente	rara	
	Depresión	rara	poco frecuente	rara
	Insomnio	rara	poco frecuente	
	Trastornos del sueño	rara		rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	frecuente		rara
	Síncope	poco frecuente	poco frecuente	
	Parestesia	poco frecuente		rara
	Somnolencia		rara	
	Cefalea			rara
Trastornos oculares	Alteración visual	rara	rara	rara
	Visión borrosa	rara		
	Glaucoma agudo de ángulo cerrado			frecuencia no conocida
	Derrame coroideo			frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	poco frecuente	poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	poco frecuente	rara	
	Arritmias	poco frecuente		rara
	Bradicardia		poco frecuente	
Trastornos vasculares	Hipotensión	poco frecuente	poco frecuente	
	Hipotensión ortostática	poco frecuente	poco frecuente	frecuente
	Vasculitis necrosante			muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	poco frecuente	poco frecuente	
	Dificultad respiratoria	rara		muy rara
	Neumonitis	rara		muy rara
	Edema pulmonar	rara		muy rara
	Tos		poco frecuente	
	Enfermedad pulmonar intersticial		muy rara ^{1,2}	
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)			muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	poco frecuente	poco frecuente	frecuente
	Boca seca	poco frecuente	rara	
	Flatulencia	poco frecuente	poco frecuente	
	Dolor abdominal	rara	poco frecuente	
	Estreñimiento	rara		rara
	Dispepsia	rara	poco frecuente	
	Vómitos	rara	poco frecuente	frecuente
	Gastritis	rara		

	Molestias abdominales		rara	rara
	Náuseas			frecuente
	Pancreatitis			muy rara
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal/trastorno hepático	rara ²	rara ²	
	Ictericia			rara
	Colestasis			rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema (incluyendo desenlace mortal)	rara	rara	
	Eritema	rara	rara	
	Prurito	rara	poco frecuente	
	Exantema	rara	poco frecuente	frecuente
	Hiperhidrosis	rara	poco frecuente	
	Urticaria	rara	rara	frecuente
	Eccema		rara	
	Erupción farmacológica		rara	
	Erupción cutánea tóxica		rara	
	Síndromeseudolúpico			muy rara
	Reacción de fotosensibilidad			rara
	Necrólisis epidérmica tóxica			muy rara
	Eritema multiforme			frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	poco frecuente	poco frecuente	
	Espasmos musculares (calambres en las piernas)	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
	Mialgia	poco frecuente	poco frecuente	
	Artralgia	rara	rara	
	Dolor en las extremidades (dolor en las piernas)	rara	rara	
	Dolor tendinoso (síntomas de tipo tendinitis)		rara	
	Lupus eritematoso sistémico	rara ¹		muy rara
Trastornos renales y urinarios	Disfunción renal		poco frecuente	frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda		poco frecuente	poco frecuente
	Glucosuria			rara
Trastornos del aparato	Disfunción eréctil	poco frecuente		frecuente

reproductor y de la mama				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico	poco frecuente	poco frecuente	
	Enfermedad seudogripal	rara	rara	
	Dolor	rara		
	Astenia (debilidad)		poco frecuente	frecuencia no conocida
	Fiebre			frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Ácido úrico en sangre aumentado	poco frecuente	rara	
	Creatinina en sangre aumentada	rara	poco frecuente	
	Creatina-fosfocinasa en sangre aumentada	rara	rara	
	Enzimas hepáticas aumentadas	rara	rara	
	Hemoglobina disminuida		rara	

¹ Basado en la experiencia poscomercialización.

² Ver las subsecciones siguientes para más información.

^a Las reacciones adversas se produjeron con frecuencia similar en pacientes tratados con placebo y con telmisartán. En ensayos controlados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán (41,4 %) fue normalmente comparable a placebo (43,9 %). Las reacciones adversas detalladas anteriormente han sido recogidas de todos los ensayos clínicos de pacientes tratados con telmisartán para la hipertensión o de pacientes de 50 años de edad o más que presentaban un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

Sepsis

En el ensayo PROFESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. Este acontecimiento puede ser un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia poscomercialización asociados temporalmente a la toma de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal después del uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La información disponible de sobredosis con telmisartán en humanos es limitada. No se ha establecido el grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Síntomas

Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede tener como consecuencia espasmos musculares y/o arritmia acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

Telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA) y diuréticos, código ATC: C09DA07

Tolucombi es una asociación de un bloqueante de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Tolucombi una vez al día produce reducciones eficaces y suaves de la presión arterial dentro del rango de dosis terapéuticas.

Mecanismo de acción

Telmisartán es un bloqueante específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT₁), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT₁, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT₁. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT₂ y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartán no inhibe el enzima convertidor de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrólitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades, de forma aproximada, equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido, al parecer, al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6-12 horas.

Efectos farmacodinámicos

Tratamiento de la hipertensión esencial

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 mg y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención cardiovascular

El ensayo ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25 620 pacientes de 55 años de edad o mayores con historia de arteriopatía coronaria, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), arteriopatía periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañados de evidencia de daños en los órganos diana (p. ej. retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), al ser una población en riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: telmisartán 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8 502), y se les realizó seguimiento durante un tiempo de observación medio de 4,5 años.

Telmisartán mostró un efecto similar a ramipril en la reducción de la variable primaria compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la variable primaria fue similar en los grupos de telmisartán (16,7 %) y ramipril (16,5 %). El cociente de riesgos para telmisartán versus ramipril fue de 1,01 (intervalo de confianza 97,5 % 0,93 - 1,10, p (no inferioridad) = 0,0019 en un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 11,6 % y 11,8 % entre los pacientes tratados con telmisartán y ramipril, respectivamente.

Se observó que la eficacia de telmisartán era similar a la de ramipril en la variable secundaria pre-especificada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal [0,99 (intervalo de confianza 97,5 % 0,90 - 1,08), p (no inferioridad) = 0,0004], variable primaria en el ensayo de referencia HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había estudiado el efecto de ramipril versus placebo.

El ensayo TRANSCEND aleatorizó pacientes intolerantes a los IECA con criterios de inclusión similares al ensayo ONTARGET con telmisartán 80 mg ($n = 2\,954$) o placebo ($n = 2\,972$), ambos administrados además del tratamiento convencional. La duración media del seguimiento fue de 4 años y 8 meses. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de la variable primaria compuesta (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) [15,7 % en el grupo de telmisartán y 17,0 % en el grupo de placebo con un cociente de riesgos de 0,92 (intervalo de confianza 95 % 0,81 - 1,05, $p = 0,22$)]. En la variable secundaria pre-especificada compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal hubo evidencia de un beneficio de telmisartán en comparación con placebo [0,87 (intervalo de confianza 95 % 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)]. No hubo ninguna evidencia de beneficio en la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgos 1,03, intervalo de confianza 95 % 0,85 - 1,24).

Tos y angioedema se notificaron con menor frecuencia en pacientes tratados con telmisartán que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión se notificó con mayor frecuencia con telmisartán.

Combinar telmisartán y ramipril no añadió ningún beneficio adicional a ramipril o telmisartán solos. La mortalidad CV y todas las causas de mortalidad fueron numéricamente superiores con la combinación. Además, hubo una incidencia significativamente superior de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope en el grupo de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

En el ensayo “Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS), en pacientes de 50 años en adelante, que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente, se observó una mayor incidencia de sepsis con el tratamiento de telmisartán en comparación al grupo de placebo, 0,70% frente a 0,49 % [RR 1,43 (intervalo de confianza 95 % 1,00-2,06)]; la incidencia de casos de sepsis mortal fue mayor en pacientes que tomaban telmisartán (0,33 %) frente a pacientes que tomaban placebo (0,16 %) [RR 2,07 (intervalo de confianza 95 % 1,14-3,76)]. La mayor tasa de casos de sepsis observada en asociación con el uso de telmisartán podría ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un bloqueante de los receptores de la angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. Para obtener información más detallada, ver arriba en el apartado “Prevención cardiovascular”. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Se desconocen, por el momento, los efectos de la asociación a dosis fijas de telmisartán/hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71 533 casos de CBC y 8 629 casos de CCE emparejados con 1 430 833 y 172 462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida ($\geq 50\,000$ mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95 %: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95 %: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63 067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95 %: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ($\sim 25\,000$ mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ($\sim 100\,000$ mg) (ver también sección 4.4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto médico de referencia que contiene telmisartán/hidroclorotiazida en todos los grupos de la población pediátrica en la hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán carece de efecto sobre las respectivas farmacocinéticas de estos dos fármacos en individuos sanos.

Absorción

Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5-1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis

de 40 mg y 160 mg fue 42 % y 58 % respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán con una reducción del área bajo la curva concentración plasmática- tiempo (AUC) de alrededor del 6 % con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19 % después de una dosis de 160 mg. Tres horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si telmisartán se administra en ayunas o con alimento. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.

Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de la asociación a dosis fijas, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0-3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60 %.

Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de aproximadamente 500 litros indicando una unión tisular adicional.

La unión de hidroclorotiazida a las proteínas plasmáticas es del 64 % y su volumen aparente de distribución es de $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos. Después de una dosis única de telmisartán marcado con C^{14} , el glucurónido representa aproximadamente el 11 % de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.

Hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

Eliminación

Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C^{14} la mayor parte de la dosis administrada (> 97 %) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina solo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es > 1 500 ml/min. La semivida de eliminación terminal fue > 20 horas.

Hidroclorotiazida se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60 % de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250-300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 - 15 horas.

Linealidad/No linealidad

Telmisartán: La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20-160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (C_{max} y AUC) con dosis progresivamente mayores. Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.

Hidroclorotiazida muestra una farmacocinética lineal.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Sexo

Las concentraciones de telmisartán son por lo general 2-3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo, en ensayos clínicos no se han encontrado en mujeres elevaciones significativas de la respuesta de la presión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática. No se requiere ajuste de dosis. Se advirtió una tendencia a concentraciones de hidroclorotiazida en plasma en mujeres superiores a las de los hombres. Esto no fue considerado de relevancia clínica.

Insuficiencia renal

Se observaron concentraciones plasmáticas menores en pacientes con insuficiencia renal tratados con diálisis. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en sujetos con insuficiencia renal y no se puede eliminar mediante diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con función renal insuficiente la velocidad de eliminación de hidroclorotiazida está reducida. En un estudio típico realizado en pacientes con un aclaramiento medio de creatinina de 90 ml/min la semivida de eliminación de hidroclorotiazida estaba aumentada. La semivida de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas.

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados ya con la administración única de cada una de estas sustancias. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtaglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas no se produjeron o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulos renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartán.

No se observaron efectos de telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica de importancia en estudios *in vitro* ni de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales.

Para el potencial fetotóxico de la asociación telmisartán/hidroclorotiazida ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K30
Hidróxido de sodio
Manitol
Celulosa microcristalina
Meglumina
Croscarmelosa de sodio

Fumarato de estearilo sódico
Sílice coloidal anhidra
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172) – solo para 80mg/12,5 mg

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (lámina de OPA/Al/PVC//lámina de Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 y 100 x 1 comprimido en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tolucombi debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster justo antes de la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos

EU/1/13/821/003
EU/1/13/821/004
EU/1/13/821/005
EU/1/13/821/006
EU/1/13/821/007
EU/1/13/821/008
EU/1/13/821/009
EU/1/13/821/010
EU/1/13/821/031

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos

EU/1/13/821/013
EU/1/13/821/014
EU/1/13/821/015
EU/1/13/821/016
EU/1/13/821/017
EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13 de marzo de 2013
Fecha de la última renovación: 8 de enero de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color amarillo parduzco claro, moteados, ovalados, biconvexos, marcados con L3 en una cara, dimensiones del comprimido: longitud aproximada de 17 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Tolucombi, asociación a dosis fijas (80 mg de telmisartán/25 mg de hidroclorotiazida), está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida) o adultos que previamente han sido estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida por separado.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La asociación a dosis fijas debe tomarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

- Tolucombi 80 mg/25 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con Tolucombi 80 mg/12,5 mg o pacientes que previamente han sido estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida por separado.

Tolucombi también está disponible en las dosis 40 mg/12,5 mg y 80 mg/12,5 mg.

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es pequeña, pero no ha sugerido efectos adversos renales y no se considera necesario ajustar la dosis. Se aconseja una monitorización

periódica de la función renal (ver sección 4.4). Debido al componente hidroclorotiazida, la asociación a dosis fijas está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Telmisartán no se elimina de la sangre por hemofiltración y no es dializable.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Tolucombi se debe administrar con precaución. Para telmisartán, la posología no debe superar los 40 mg una vez al día. La asociación a dosis fijas está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tolucombi en pacientes menores de 18 años. No se recomienda el uso de Tolucombi en niños y adolescentes.

Forma de administración

Los comprimidos de Tolucombi son para administración oral una vez al día y deben tragarse enteros con líquido. Tolucombi puede tomarse con o sin alimentos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Tolucombi debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster justo antes de la administración (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de telmisartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática

Telmisartán/hidroclorotiazida no debe administrarse en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que telmisartán se elimina principalmente en la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento de telmisartán reducido.

Además, telmisartán/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Telmisartán/hidroclorotiazida no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3). No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. La experiencia con telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y, por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con función renal insuficiente puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos.

Telmisartán no se elimina de la sangre por hemofiltración y no es dializable.

Pacientes con depleción de volumen y/o sodio

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones, especialmente la depleción de volumen y/o sodio, deben ser corregidas antes de la administración de Tolucombi.

Se han observado casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) con el uso de hidroclorotiazida.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento se ha asociado con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán/hidroclorotiazida.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y en tratamiento con telmisartán puede aparecer hipoglucemia. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en el medicamento no se han descrito efectos o estos han sido mínimos.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico

Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de indicio de desequilibrio de líquidos o de electrolitos la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

- Hipopotasemia

Si bien puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH) (ver sección 4.5).

- Hiperpotasemia

A la inversa, es posible una hiperpotasemia debida al bloqueo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) por el componente telmisartán del medicamento. Si bien no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con telmisartán/hidroclorotiazida, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Con telmisartán/hidroclorotiazida deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio (ver sección 4.5).

- Alcalosis hipoclorémica

Por lo general, el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

- Hipercalcemia

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia

marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- **Hipomagnesemia**

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia (ver sección 4.5).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Cardiopatía isquémica

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

General

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo.

Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer (ver sección 4.8). Los efectos fotosensibilizantes de hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la

exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Tolucombi y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con telmisartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio sérico así como de su toxicidad. Se han notificado asimismo casos raros con bloqueantes del receptor de la angiotensina II (incluyendo telmisartán/hidroclorotiazida). No se recomienda la administración conjunta de litio con telmisartán/hidroclorotiazida (ver sección 4.4). Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p. ej. otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados).

Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

Productos de contraste yodados

En caso de deshidratación causada por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal funcional aguda, especialmente durante el uso de dosis altas de productos de contraste yodados. Se requiere rehidratación antes de la administración del producto yodado.

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia (p. ej. inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica)

Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a aumentos del potasio sérico y por lo tanto, no se recomienda (ver sección 4.4).

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero

Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del ECG cuando telmisartán/hidroclorotiazida se administra con medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de *torsades de pointes* (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor de predisposición de *torsades de pointes*.

- antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida);
- antiarrítmicos de Clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida);
- algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol);
- otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, espafloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Glucósidos digitálicos

La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Otros agentes antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Antidiabéticos (orales e insulina)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.4).

Metformina

Metformina debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función

renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios, la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC_{0-24} y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)

El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Miorrelajantes no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p. ej. probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis de probenecid o de sulfinpirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad de alopurinol.

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej., tratamiento con vitamina D), los niveles de este en suero deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Beta-bloqueantes y diazóxido

El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por amantadina.

Citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.

Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

No existen datos suficientes sobre la utilización de telmisartán/hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (ver sección 5.3). Si se produce una exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no se debe usar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/hidroclorotiazida durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. A dosis altas, las tiazidas provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. En caso de utilizar telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en seres humanos con la asociación a dosis fijas ni con los componentes individuales.

En estudios preclínicos, no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tolucambi puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A veces se pueden producir mareos, síncope o vértigo al tomar antihipertensivos tales como telmisartán/hidroclorotiazida .

Si los pacientes experimentan estos efectos adversos, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente es mareo. Raramente puede aparecer angioedema grave ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$).

La incidencia global y el tipo de reacciones adversas descritas con telmisartán/hidroclorotiazida 80 mg/25 mg fue comparable a las descritas con telmisartán/hidroclorotiazida 80 mg/12,5 mg. No se ha establecido una relación entre las reacciones adversas y la dosis, ni tampoco se ha observado una correlación con el sexo, la edad o la raza de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos y que se producen más frecuentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartán asociado a hidroclorotiazida que con placebo, se muestran a continuación, de acuerdo con la Clasificación por Órganos y Sistemas. Las reacciones adversas conocidas para cada componente individual, pero que no han sido observadas en los ensayos clínicos, pueden producirse durante el tratamiento con telmisartán/hidroclorotiazida.

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales pueden ser posibles reacciones adversas con Tolucombi, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos de este producto.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Telmisartán/ Hidroclorotiazida	Telmisartán ^a	Hidroclorotiazida
Infecciones e infestaciones	Sepsis incluyendo desenlace mortal		rara ²	
	Bronquitis	rara		
	Faringitis	rara		
	Sinusitis	rara		
	Infección de las vías respiratorias superiores		poco frecuente	
	Infección de las vías urinarias		poco frecuente	
	Cistitis		poco frecuente	

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide)			frecuencia no conocida ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		poco frecuente	
	Eosinofilia		rara	
	Trombocitopenia		rara	rara
	Púrpura trombocitopénica			rara
	Anemia aplásica			frecuencia no conocida
	Anemia hemolítica			muy rara
	Insuficiencia de médula ósea			muy rara
	Leucopenia			muy rara
	Agranulocitosis			muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica		rara	
	Hipersensibilidad		rara	muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	poco frecuente		muy frecuente
	Hiperuricemia	rara		frecuente
	Hiponatremia	rara	rara	frecuente
	Hiperpotasemia		poco frecuente	
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)		rara	
	Hipomagnesemia			frecuente
	Hipercalcemia			rara
	Alcalosis hipoclorémica			muy rara
	Apetito disminuido			frecuente
	Hiperlipidemia			muy frecuente
	Hiperglucemia			rara
	Diabetes mellitus mal controlada			rara
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	poco frecuente	rara	
	Depresión	rara	poco frecuente	rara
	Insomnio	rara	poco frecuente	
	Trastornos del sueño	rara		rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	frecuente		rara
	Síncope	poco frecuente	poco frecuente	
	Parestesia	poco frecuente		rara
	Somnolencia		rara	
	Cefalea			rara
Trastornos oculares	Alteración visual	rara	rara	rara
	Visión borrosa	rara		
	Glaucoma agudo de ángulo cerrado			frecuencia no conocida

	Derrame coroideo			frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	poco frecuente	poco frecuente	
Trastornos cardiacos	Taquicardia	poco frecuente	rara	
	Arritmias	poco frecuente		rara
	Bradicardia		poco frecuente	
Trastornos vasculares	Hipotensión	poco frecuente	poco frecuente	
	Hipotensión ortostática	poco frecuente	poco frecuente	frecuente
	Vasculitis necrosante			muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	poco frecuente	poco frecuente	
	Dificultad respiratoria	rara		muy rara
	Neumonitis	rara		muy rara
	Edema pulmonar	rara		muy rara
	Tos		poco frecuente	
	Enfermedad pulmonar intersticial		muy rara ^{1,2}	
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)			muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	poco frecuente	poco frecuente	frecuente
	Boca seca	poco frecuente	rara	
	Flatulencia	poco frecuente	poco frecuente	
	Dolor abdominal	rara	poco frecuente	
	Estreñimiento	rara		rara
	Dispepsia	rara	poco frecuente	
	Vómitos	rara	poco frecuente	frecuente
	Gastritis	rara		
	Molestias abdominales		rara	rara
	Náuseas			frecuente
	Pancreatitis			muy rara
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal/trastorno hepático	rara ²	rara ²	
	Ictericia			rara
	Colestasis			rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema (incluyendo desenlace mortal)	rara	rara	
	Eritema	rara	rara	
	Prurito	rara	poco frecuente	
	Exantema	rara	poco frecuente	frecuente

	Hiperhidrosis	rara	poco frecuente	
	Urticaria	rara	rara	frecuente
	Eccema		rara	
	Erupción farmacológica		rara	
	Erupción cutánea tóxica		rara	
	Síndromeseudolúpico			muy rara
	Reacción de fotosensibilidad			rara
	Necrólisis epidérmica tóxica			muy rara
	Eritema multiforme			frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	poco frecuente	poco frecuente	
	Espasmos musculares (calambres en las piernas)	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
	Mialgia	poco frecuente	poco frecuente	
	Artralgia	rara	rara	
	Dolor en las extremidades (dolor en las piernas)	rara	rara	
	Dolor tendinoso (síntomas de tipo tendinitis)		rara	
	Lupus eritematoso sistémico	rara ¹		muy rara
Trastornos renales y urinarios	Disfunción renal		poco frecuente	frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda		poco frecuente	poco frecuente
	Glucosuria			rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	poco frecuente		frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico	poco frecuente	poco frecuente	
	Enfermedadseudogripal	rara	rara	
	Dolor	rara		
	Astenia (debilidad)		poco frecuente	frecuencia no conocida
	Fiebre			frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Ácido úrico en sangre aumentado	poco frecuente	rara	
	Creatinina en sangre aumentada	rara	poco frecuente	
	Creatina-fosfocinasa en sangre aumentada	rara	rara	

	Enzimas hepáticas aumentadas	rara	rara	
	Hemoglobina disminuida		rara	

¹ Basado en la experiencia poscomercialización.

² Ver las subsecciones siguientes para más información.

^a Las reacciones adversas se produjeron con frecuencia similar en pacientes tratados con placebo y con telmisartán. En ensayos controlados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán (41,4 %) fue normalmente comparable a placebo (43,9 %). Las reacciones adversas detalladas anteriormente han sido recogidas de todos los ensayos clínicos de pacientes tratados con telmisartán para la hipertensión o de pacientes de 50 años de edad o más que presentaban un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

Sepsis

En el ensayo PROFESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. Este acontecimiento puede ser un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia poscomercialización asociados temporalmente a la toma de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal después del uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La información disponible de sobredosis con telmisartán en humanos es limitada. No se ha establecido el grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Síntomas

Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e

hipovolemia como resultado de diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede tener como consecuencia espasmos musculares y/o arritmia acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

Telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA) y diuréticos, código ATC: C09DA07

Tolucombi es una asociación de un bloqueante de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Tolucombi una vez al día produce reducciones eficaces y suaves de la presión arterial dentro del rango de dosis terapéuticas.

Mecanismo de acción

Telmisartán es un bloqueante específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT₁), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT₁, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT₁. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT₂ y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe el enzima convertidor de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos, inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades, de forma aproximada, equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido, al parecer, al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en

2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6-12 horas.

Efectos farmacodinámicos

Tratamiento de la hipertensión esencial

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 mg y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

En un ensayo clínico (n = 687 pacientes evaluados en relación a la eficacia) controlado, a doble ciego, en pacientes que no responden a la asociación 80 mg/12,5 mg, se demostró una mayor disminución de la presión arterial con la asociación 80 mg/25 mg en comparación con el tratamiento continuado con la asociación 80 mg/12,5 mg de 2,7/1,6 mm Hg (PS/PD; diferencia en los cambios promedio corregidos respecto al valor basal). En un ensayo de seguimiento con la asociación 80 mg/25 mg, la presión arterial disminuyó aún más (dando lugar a una reducción global de 11,5/9,9 mm Hg [PS/PD]).

En un análisis agrupado de dos ensayos clínicos similares a doble ciego, controlados con placebo y de 8 semanas de duración, frente a una combinación de valsartán/hidroclorotiazida de 160 mg/25 mg (n = 2 121 pacientes evaluados en relación a la eficacia), se demostró un aumento significativo de la capacidad de disminución de la presión arterial de 2,2/1,2 mm Hg (PS/PD; diferencia en los cambios promedio corregidos respecto al valor basal) favorable a la asociación telmisartán/hidroclorotiazida 80 mg/25 mg.

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote. En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención cardiovascular

El ensayo ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25 620 pacientes de 55 años de edad o mayores con historia de arteriopatía coronaria, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), arteriopatía periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañados de evidencia de daños en los órganos diana (p. ej. retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), al ser una población en riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: telmisartán 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8 502), y se les realizó seguimiento durante un tiempo de observación medio de 4,5 años.

Telmisartán mostró un efecto similar a ramipril en la reducción de la variable primaria compuesta por

muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la variable primaria fue similar en los grupos de telmisartán (16,7 %) y ramipril (16,5 %). El cociente de riesgos para telmisartán versus ramipril fue de 1,01 (intervalo de confianza 97,5 % 0,93 - 1,10, p (no inferioridad) = 0,0019 en un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 11,6 % y 11,8 % entre los pacientes tratados con telmisartán y ramipril, respectivamente.

Se observó que la eficacia de telmisartán era similar a la de ramipril en la variable secundaria pre-especificada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal [0,99 (intervalo de confianza 97,5 % 0,90 - 1,08), p (no inferioridad) = 0,0004], variable primaria en el ensayo de referencia HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había estudiado el efecto de ramipril versus placebo.

El ensayo TRANSCEND aleatorizó pacientes intolerantes a los IECA con criterios de inclusión similares al ensayo ONTARGET con telmisartán 80 mg ($n = 2\,954$) o placebo ($n = 2\,972$), ambos administrados además del tratamiento convencional. La duración media del seguimiento fue de 4 años y 8 meses. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de la variable primaria compuesta (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) [15,7 % en el grupo de telmisartán y 17,0 % en el grupo de placebo con un cociente de riesgos de 0,92 (intervalo de confianza 95 % 0,81 - 1,05, $p = 0,22$)]. En la variable secundaria pre-especificada compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal hubo evidencia de un beneficio de telmisartán en comparación con placebo [0,87 (intervalo de confianza 95 % 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)]. No hubo ninguna evidencia de beneficio en la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgos 1,03, intervalo de confianza 95 % 0,85 - 1,24).

Tos y angioedema se notificaron con menor frecuencia en pacientes tratados con telmisartán que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión se notificó con mayor frecuencia con telmisartán.

Combinar telmisartán y ramipril no añadió ningún beneficio adicional a ramipril o telmisartán solos, la mortalidad CV y todas las causas de mortalidad fueron numéricamente superiores con la combinación. Además, hubo una incidencia significativamente superior de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope en el grupo de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

En el ensayo “Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS), en pacientes de 50 años en adelante, que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente, se observó una mayor incidencia de sepsis con el tratamiento de telmisartán en comparación al grupo de placebo, 0,70 % frente a 0,49 % [RR 1,43 (intervalo de confianza 95 % 1,00-2,06)]; la incidencia de casos de sepsis mortal fue mayor en pacientes que tomaban telmisartán (0,33 %) frente a pacientes que tomaban placebo (0,16 %) [RR 2,07 (intervalo de confianza 95 % 1,14-3,76)]. La mayor tasa de casos de sepsis observada en asociación con el uso de telmisartán podría ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un bloqueante de los receptores de la angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. Para obtener información más detallada, ver arriba en el apartado “Prevención cardiovascular”. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Se desconocen, por el momento, los efectos de la asociación a dosis fijas de telmisartán/hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71 533 casos de CBC y 8 629 casos de CCE emparejados con 1 430 833 y 172 462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida ($\geq 50\ 000$ mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95 %: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95 %: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63 067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95 %: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ($\sim 25\ 000$ mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ($\sim 100\ 000$ mg) (ver también sección 4.4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto médico de referencia que contiene telmisartán/hidroclorotiazida en todos los grupos de la población pediátrica en la hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán carece de efecto sobre las respectivas farmacocinéticas de estos dos fármacos en individuos sanos.

Absorción

Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5-1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a

dosis de 40 mg y 160 mg fue 42 % y 58 % respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán con una reducción del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) de alrededor del 6 % con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19 % después de una dosis de 160 mg. Tres horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si telmisartán se administra en ayunas o con alimento. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.

Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de la asociación a dosis fijas, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0-3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60 %.

Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de aproximadamente 500 litros indicando una unión tisular adicional.

La unión de hidroclorotiazida a las proteínas plasmáticas es del 64 % y su volumen aparente de distribución es de $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo.

El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos.

Después de una dosis única de telmisartán marcado con C^{14} , el glucurónido representa aproximadamente el 11 % de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.

Hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

Eliminación

Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C^{14} la mayor parte de la dosis administrada (> 97 %) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina sólo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es > 1 500 ml/min. La semivida de eliminación terminal fue > 20 horas.

Hidroclorotiazida se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60 % de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 - 300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10-15 horas.

Linealidad/No linealidad

Telmisartán: La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20-160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (C_{max} y AUC) con dosis progresivamente mayores. Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.

Hidroclorotiazida muestra una farmacocinética lineal.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Sexo

Las concentraciones de telmisartán son por lo general 2-3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo, en ensayos clínicos no se han encontrado en mujeres elevaciones significativas de la respuesta de la presión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática. No se requiere ajuste de dosis. Se advirtió una tendencia a concentraciones de telmisartán en plasma en mujeres superiores a las de los

hombres. Esto no fue considerado de relevancia clínica.

Insuficiencia renal

Se observaron concentraciones plasmáticas menores en pacientes con insuficiencia renal tratados con diálisis. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en sujetos con insuficiencia renal y no se puede eliminar mediante diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con función renal insuficiente la velocidad de eliminación de hidroclorotiazida está reducida. En un estudio típico realizado en pacientes con un aclaramiento medio de creatinina de 90 ml/min la semivida de eliminación de hidroclorotiazida estaba aumentada. La semivida de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas.

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos adicionales con la combinación de dosis fija 80 mg/25 mg. Estudios preclínicos de seguridad anteriores realizados con la administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, con dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico, no dieron lugar a nuevos hallazgos no observados ya con la administración de estas sustancias por separado. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtaglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas no se produjeron o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartán.

No se observaron efectos de telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

No se observó evidencia clara de un efecto teratogénico, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica de importancia en estudios *in vitro* ni de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales.

Para el potencial fetotóxico de la asociación telmisartán/hidroclorotiazida ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K30
Hidróxido de sodio
Manitol
Celulosa microcristalina
Meglumina

Croscarmelosa de sodio
Fumarato de estearilo sódico
Sílice coloidal anhidra
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (lámina de OPA/Al/PVC//lámina de Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 y 100 x 1 comprimido en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tolucombi debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster justo antes de la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13 de marzo de 2013
Fecha de la última renovación: 8 de enero de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

KRKA-POLSKA Sp.z.o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Polonia

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de

riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Se debe presentar un PGR actualizado en fecha límite acordada por el CHMP.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG
telmisartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido.

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
30 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
60 x 1 comprimido
84 x 1 comprimido
90 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/821/003
EU/1/13/821/004
EU/1/13/821/005
EU/1/13/821/006
EU/1/13/821/007
EU/1/13/821/008
EU/1/13/821/009
EU/1/13/821/010
EU/1/13/821/031

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG
telmisartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Sólo en blísteres que contengan 7 comprimidos

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG
telmisartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido.

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
30 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
60 x 1 comprimido
84 x 1 comprimido
90 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/821/013
EU/1/13/821/014
EU/1/13/821/015
EU/1/13/821/016
EU/1/13/821/017
EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG
telmisartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Sólo en blísteres que contengan 7 comprimidos

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos EFG
telmisartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido.

14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
30 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
60 x 1 comprimido
84 x 1 comprimido
90 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos EFG
telmisartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Sólo en blísteres que contengan 7 comprimidos

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos EFG

telmisartán/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tolucombi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tolucombi
3. Cómo tomar Tolucombi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tolucombi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tolucombi y para qué se utiliza

Tolucombi es una asociación de dos principios activos, telmisartán e hidroclorotiazida en un comprimido. Ambos principios activos ayudan a controlar la tensión arterial elevada.

- Telmisartán pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida en su organismo que provoca que sus vasos sanguíneos se estrechen, aumentando por tanto su tensión arterial. Telmisartán bloquea el efecto de la angiotensina II, de modo que se relajan los vasos sanguíneos y se reduce su tensión arterial.
- Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos, que aumentan su eliminación de orina produciendo una disminución de su tensión arterial.

La tensión arterial elevada, si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos de diversos órganos, lo cual en ocasiones puede provocar un ataque al corazón, fallo del corazón o del riñón, ictus o ceguera. Habitualmente no hay síntomas de tensión arterial elevada antes de que el daño ocurra. Por lo tanto, es importante controlar de forma periódica la presión arterial para comprobar que se encuentra dentro del rango normal.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) se utiliza para el tratamiento de la tensión arterial elevada (hipertensión esencial) en adultos cuya tensión arterial no se controla suficientemente cuando se utiliza telmisartán solo.

Tolucombi (80 mg/25 mg) se utiliza para el tratamiento de la tensión arterial elevada (hipertensión esencial) en adultos cuya tensión arterial no se controla adecuadamente con Tolucombi 80 mg/12,5 mg o en pacientes que previamente han sido estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida por separado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tolucombi

No tome Tolucombi

- si es alérgico a telmisartán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si es alérgico a hidroclorotiazida o a otros medicamentos derivados de la sulfonamida;
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo);
- si tiene problemas graves en el hígado como, por ejemplo, colestasis u obstrucción biliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar) o cualquier otra enfermedad grave en el hígado;
- si padece alguna enfermedad grave en el riñón o anuria (menos de 100 ml de orina al día);
- si su médico determina que tiene niveles bajos de potasio o niveles altos de calcio en sangre, que no mejoran con el tratamiento;
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Si cualquiera de lo anteriormente mencionado le ocurre, comuníquese a su médico o farmacéutico antes de tomar Tolucombi.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tolucombi si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Tensión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea, vómitos o hemofiltración
- Enfermedad o trasplante de riñón
- Estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones)
- Enfermedad del hígado
- Problemas de corazón
- Diabetes
- Gota
- Niveles elevados de aldosterona (retención de agua y sal en el cuerpo junto con desequilibrio de varios minerales de la sangre)
- Lupus eritematoso sistémico (llamado también “lupus” o “LES”) una enfermedad en la que el sistema inmune del cuerpo ataca el propio cuerpo
- El principio activo hidroclorotiazida puede provocar una reacción poco común, dando lugar a una disminución de la visión y dolor en los ojos. Estos síntomas pueden ser indicativos de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o un aumento de la presión en su ojo y pueden aparecer entre horas y semanas después de tomar Tolucombi. Si no se trata, puede conducir a un deterioro permanente de la visión.
- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no- melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando Tolucombi.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tolucombi:

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver también la información bajo el encabezado “No tome Tolucombi”.

- si está tomando digoxina.
- si ha tenido problemas respiratorios o pulmonares (como inflamación o líquido en los pulmones) tras la toma de hidroclorotiazida en el pasado. Si presenta disnea o dificultad para respirar grave después de tomar Tolucombi, acuda al médico inmediatamente.

Consulte a su médico si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Tolucombi. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Tolucombi por su cuenta.

Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Tolucombi al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé, ver sección Embarazo.

El tratamiento con hidroclorotiazida puede causar un desequilibrio electrolítico en su cuerpo. Los síntomas típicos de un desequilibrio de líquidos o electrolitos incluyen sequedad de la boca, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, náuseas, vómitos, fatiga de los músculos y un ritmo anormalmente rápido del corazón (más de 100 latidos por minuto). Si experimenta cualquiera de estos síntomas comuníquese a su médico.

También debe informar a su médico si experimenta mayor sensibilidad de la piel al sol con síntomas de quemadura solar (tal y como rojez, picor, hinchazón, aparición de ampollas) que aparecen con mayor rapidez de lo habitual.

Si va a ser sometido a una operación quirúrgica (cirugía) o a anestesia, debe informar a su médico de que está tomando Tolucombi.

Tolucombi puede ser menos eficaz para disminuir la presión de la sangre en pacientes de raza negra.

Niños y adolescentes

No se recomienda la utilización de Tolucombi en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Tolucombi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones. En algunos casos, es posible que deba interrumpir el uso de alguno de estos medicamentos, especialmente si está utilizando junto con Tolucombi alguno de los medicamentos indicados a continuación:

- Medicamentos que contienen litio para el tratamiento de algunos tipos de depresión
- Medicamentos asociados con niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia) como por ejemplo otros diuréticos, laxantes (p. ej. aceite de ricino), corticosteroides (p. ej. prednisona), ACTH (hormona adrenocorticotropa), amfotericina (medicamento antifúngico), carbenoxolona (utilizado en el tratamiento de úlceras bucales), penicilina G sódica (un antibiótico) y ácido acetilsalicílico y derivados.
- Producto de contraste yodado utilizado en el contexto de una exploración de imagen.
- Medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio en sangre como diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, inhibidores de la ECA, ciclosporina (medicamento inmunosupresor) y otros medicamentos como heparina sódica (anticoagulante).

- Medicamentos a los que les afectan los cambios en los niveles de potasio en sangre como medicamentos para el corazón (p.ej. digoxina) o medicamentos para controlar el ritmo de su corazón (p.ej. quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol), medicamentos usados para trastornos mentales (p.ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) y otros medicamentos como algunos antibióticos (p.ej. esparfloxacino, pentamidina) o algunos medicamentos para tratar reacciones alérgicas (p.ej. terfenadina).
- Medicamentos para el tratamiento de la diabetes (insulinas o agentes orales como metformina).
- Colestiramina y colestipol, medicamentos para reducir los niveles de grasas en sangre.
- Medicamentos para aumentar la presión arterial, como noradrenalina.
- Medicamentos relajantes musculares, como tubocurarina.
- Suplementos de calcio y/o suplementos de vitamina D.
- Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar una variedad de trastornos como espasmos gastrointestinales, espasmos urinarios, asma, cinetosis, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda a la anestesia) como atropina y biperideno.
- Amantadina (medicamento usado para tratar la enfermedad de Parkinson y también para tratar o prevenir ciertas enfermedades causadas por virus).
- Otros medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta, corticoesteroides, analgésicos (como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]), medicamentos para el tratamiento del cáncer, gota o artritis.
- Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Tolucombi” y “Advertencias y precauciones”).
- Digoxina.

Tolucombi puede aumentar la capacidad de otros medicamentos para disminuir la tensión arterial o de medicamentos que potencialmente pueden disminuir la tensión arterial (p. ej. baclofeno, amifostina). Además, la disminución en la tensión arterial puede verse agravada por el alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos. Usted puede notar este efecto como mareo al incorporarse. Debe informar a su médico sobre la necesidad de ajustar la dosis de sus otros medicamentos mientras está utilizando Tolucombi.

El efecto de Tolucombi puede disminuirse al utilizar AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. aspirina o ibuprofeno).

Toma de Tolucombi con alimentos y alcohol

Puede tomar Tolucombi con o sin comida.

Evite tomar alcohol hasta que no haya hablado con su médico. El alcohol puede reducir aún más su presión arterial y/o aumentar el riesgo de sentirse mareado o débil.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Tolucombi antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Tolucombi durante el embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Tolucombi a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un

tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes se sienten mareados, se desmayan o sienten como si todo diera vueltas alrededor cuando toman Tolucombi. Si experimenta alguno de estos efectos, no conduzca ni utilice maquinaria.

Tolucombi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Tolucombi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Intente tomar un comprimido cada día a la misma hora. Puede tomar Tolucombi con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua u otra bebida no alcohólica. Es importante que tome Tolucombi cada día hasta que su médico le indique lo contrario.

Si su hígado no funciona correctamente, la dosis habitual no debe superar los 40 mg de telmisartán una vez al día.

Si toma más Tolucombi del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos puede experimentar síntomas como baja presión arterial y latidos rápidos del corazón. También se han descrito latidos lentos del corazón, mareos, vómitos y función renal reducida incluyendo fallo renal. Debido al componente hidroclorotiazida, también puede darse presión arterial notablemente baja y bajos niveles de potasio en sangre, que pueden dar lugar a náuseas, somnolencia y calambres musculares y/o latidos irregulares del corazón asociados con el uso concomitante de medicamentos como los digitálicos o ciertos tratamientos antiarrítmicos. Contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo.

Si olvidó tomar Tolucombi

Si olvida tomar el medicamento, no se preocupe. Tome la dosis tan pronto como lo recuerde y continúe como antes. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren de atención médica inmediata:

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, debe visitar a su médico inmediatamente:

Sepsis* (frecuentemente llamada “infección de la sangre”), es una infección grave que implica una reacción inflamatoria de todo el organismo, hinchazón rápida de la piel y las mucosas (angioedema incluyendo desenlace mortal), formación de ampollas y descamaciones en la capa superficial de la piel (necrólisis epidérmica tóxica); estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada

1 000 personas) o muy raros (necrólisis epidérmica tóxica; pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas) pero son extremadamente graves y los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y visitar a su médico inmediatamente.

Si estos efectos adversos no son tratados, pueden ser mortales. Se ha observado un aumento de la incidencia de sepsis con telmisartán solo; sin embargo, no se puede descartar para Tolucombi.

Posibles efectos adversos de Tolucombi:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Mareo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Disminución de los niveles de potasio en sangre, ansiedad, desmayo (síncope), sensación de cosquilleo, hormigueo (parestesia), mareo (vértigo), latidos rápidos del corazón (taquicardia), alteraciones del ritmo del corazón, tensión arterial baja, disminución repentina de la tensión arterial al incorporarse, respiración entrecortada (disnea), diarrea, sequedad de boca, flatulencia, dolor de espalda, espasmos de los músculos, dolor de los músculos, disfunción eréctil (incapacidad de tener o mantener una erección), dolor de pecho y aumento de los niveles de ácido úrico en sangre.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

Inflamación de los pulmones (bronquitis), dolor de garganta, inflamación de los senos paranasales, niveles aumentados de ácido úrico, niveles bajos de sodio, sensación de tristeza (depresión), dificultad para dormirse (insomnio), trastorno del sueño, alteración de la visión, visión borrosa, dificultad para respirar, dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal (dispepsia), malestar general (vómitos), inflamación en el estómago (gastritis), alteración en el funcionamiento del hígado (los pacientes japoneses muestran más tendencia a experimentar este efecto adverso), rojez en la piel (eritema), reacciones alérgicas tales como picor o erupción, aumento de la sudoración, ronchas (urticaria), dolor de las articulaciones (artralgia) y dolor en las extremidades (dolor en las piernas), calambres en los músculos, activación o empeoramiento del lupus eritematoso sistémico (una enfermedad en la que el sistema inmunológico del organismo ataca al propio organismo, lo que causa dolor de articulaciones, erupciones cutáneas y fiebre), enfermedad pseudogripal, dolor, aumento de los niveles de creatinina, enzimas hepáticas o creatina fosfoquinasa en sangre.

Las reacciones adversas notificadas para uno de los componentes individuales pueden ser potenciales reacciones adversas de Tolucombi, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con este producto.

Telmisartán

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman telmisartán solo:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Infección del tracto respiratorio superior (p. ej. dolor de garganta, inflamación de los senos paranasales, resfriado común), infecciones del tracto urinario, infección de la vejiga urinaria, deficiencia de células rojas de la sangre (anemia), niveles altos de potasio, ritmo lento del corazón (bradicardia), tos, alteración en el funcionamiento del riñón incluyendo fallo renal agudo, debilidad.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

Bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), aumento de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia), reacciones alérgicas graves (p. ej. hipersensibilidad, reacciones anafilácticas), niveles de azúcar en sangre bajos (en pacientes diabéticos), somnolencia, molestias de estómago, eczema (un trastorno de la piel), erupción por medicamentos, erupción cutánea tóxica, dolor en los tendones (síntomas de pseudotendinitis), disminución de la hemoglobina (una proteína de la sangre).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)
Fibrosis progresiva del tejido de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial) **

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Angioedema intestinal: se ha notificado hinchazón en el intestino que cursa con síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea tras el uso de productos similares.

* Esto puede haber sido un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido.

** Se han notificado casos de fibrosis progresiva del tejido de los pulmones durante la toma de telmisartán. Sin embargo, se desconoce si telmisartán fue la causa.

Hidroclorotiazida

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman hidroclorotiazida sola:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Niveles elevados de grasas en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Náuseas, nivel bajo de magnesio en la sangre, apetito disminuido.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Insuficiencia renal aguda.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
Bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), lo cual aumenta el riesgo de hemorragias y de formación de hematomas (pequeñas marcas de color morado-rojo en la piel o en otros tejidos causadas por hemorragias), nivel alto de calcio en la sangre, nivel alto de azúcar en la sangre, cefalea, molestias abdominales, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia), exceso de sustancias biliares en la sangre (colestasis), reacción de fotosensibilidad, niveles de glucosa en la sangre no controlados en pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus, azúcar en la orina (glucosuria).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)
Degradación anormal de los glóbulos rojos (anemia hemolítica), incapacidad de la médula ósea para funcionar correctamente, reducción de glóbulos blancos (leucopenia, agranulocitosis), reacciones alérgicas graves (p. ej., hipersensibilidad), aumento del pH debido a un nivel bajo de cloruro en la sangre (alteración del equilibrio ácido-base, alcalosis hipoclorémica), dificultad respiratoria aguda (los signos incluyen dificultad respiratoria grave, fiebre, debilidad y confusión), inflamación del páncreas, síndromeseudolúpico (un trastorno que se parece a una enfermedad denominada lupus eritematoso sistémico en el que el sistema inmunológico del organismo ataca al propio organismo), inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis necrosante).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)Inflamación de la glándula salival, cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma), deficiencia de células sanguíneas (anemia aplásica), disminución de la visión y dolor en los ojos (posibles signos de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo [derrame coroideo] o glaucoma agudo de ángulo cerrado), trastornos de la piel como inflamación de los vasos sanguíneos de la piel, aumento de la sensibilidad a la luz del sol, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, formación de ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de eritema multiforme), debilidad, disfunción del riñón.

En casos aislados se producen niveles bajos de sodio acompañados de síntomas relacionados con el cerebro o con los nervios (náuseas, desorientación progresiva, falta de interés o de energía).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tolucombi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Extraiga su comprimido de Tolucombi del blíster sellado justo antes de tomárselo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tolucombi

- Los principios activos son telmisartán e hidroclorotiazida.
Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 25 mg de hidroclorotiazida.
- Los demás componentes son povidona K30, hidróxido de sodio, manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa de sodio, fumarato de estearilo sódico, sílice coloidal anhidra, óxido de hierro rojo (E172) solo en comprimidos de 40 mg/12,5 mg y 80 mg/12,5 mg y óxido de hierro amarillo (E172) solo en comprimidos de 80 mg/12,5 mg y 80 mg/25 mg. Vea sección 2 “Tolucombi contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos de 40 mg/12,5 mg: de color rosa claro, moteados, ovalados, biconvexos, marcados con L1 en una cara, dimensiones del comprimido: longitud aproximada de 14 mm.

Comprimidos de 80 mg/12,5 mg: de color naranja claro, moteados, ovalados, biconvexos, marcados con L2 en una cara, dimensiones del comprimido: longitud aproximada de 17 mm.

Comprimidos de 80 mg/25 mg: de color amarillo parduzco claro, moteados, ovalados, biconvexos, marcados con L3 en una cara, dimensiones del comprimido: longitud aproximada de 17 mm.

Blísteres (lámina de OPA/Al/PVC//lámina de Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 y 100 x 1 comprimido en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

Responsable de la fabricación

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polonia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.