

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse

Tolucombi 80 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene telmisartan 40 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa da 40 mg/12,5 mg contiene 57 mg di lattosio (come monoidrato) e 147,04 mg di sorbitolo (E420).

Ogni compressa da 80 mg/12,5 mg contiene 114 mg di lattosio (come monoidrato) e 294,08 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse

Colore bianco, biancastro o tendente al rosa da un lato e rosa marmorizzato dal lato opposto della compressa a due strati, ovale, biconvessa; dimensioni della compressa 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg compresse

Colore bianco, biancastro o tendente al rosa da un lato e rosa marmorizzato dal lato opposto della compressa a due strati, ovale, biconvessa; dimensioni della compressa 18 mm x 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Tolucombi, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide e 80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tolucombi dovrebbe essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei singoli componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan 80 mg.

Insufficienza renale

Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Tolucombi 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Tolucombi non è indicato in pazienti con insufficienza epatica severa. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario modificare la dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tolucombi nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di Tolucombi sono per somministrazione orale una volta al giorno e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (poiché l'idroclorotiazide è una sostanza sulfonamide derivata).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Insufficienza epatica severa.
- Insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di Tolucombi con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($\text{VFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica

Tolucombi non dovrebbe essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, Tolucombi deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido e dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Tolucombi in pazienti con insufficienza epatica.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un medicinale che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione severa ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale

Tolucombi non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Tolucombi in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Tolucombi in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Tolucombi.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca severa congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di Tolucombi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici, il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Tolucombi, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza delle fauci, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

- Ipokaliemia

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto in Tolucombi, può verificarsi iperpotassemia. Sebbene non sia stata documentata iperpotassemia clinicamente significativa associata all'uso di Tolucombi, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Tolucombi (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Tolucombi riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione di diuretici tiazidici dovrebbe essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

- Ipomagnesemia

I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando

ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio, sorbitolo e sodio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio- galattosio non devono assumere questo medicinale.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg contiene 147,04 mg di sorbitolo per compressa, equivalenti a 5 mg/kg/giorno, se il peso corporeo è 29,8 kg. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg contiene 294,08 mg di sorbitolo per compressa, equivalenti a 5 mg/kg/giorno, se il peso corporeo è 58,8 kg. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. I pazienti che pesano 58,8 kg o meno con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza di sodio”.

Differenze etniche

Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli renina nella popolazione di ipertesi di colore.

Altro

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Generale

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichi in pazienti con tale anamnesi. Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono un attacco acuto di diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e generalmente si verificano entro ore fino a settimane dall'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interrompere il prima possibile l'assunzione di idroclorazide.

Potrebbe essere necessario prendere in considerazione l'utilizzo di trattamenti medici o chirurgici immediati qualora la pressione intraoculare rimanga non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma ad angolo chiuso possono comprendere una storia clinica di allergia a sulfonamide o alla penicillina.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Tolucombi deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la co-somministrazione di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso Tolucombi). La co-somministrazione di litio e Tolucombi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati)

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica). Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Tolucombi è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

Colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio ionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS (acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori di COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente

idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' AUC_{0-24} e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden) possono incrementare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

Sulla base delle loro proprietà farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofene, amifostina. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Tolucombi in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con idroclorotiazide in gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Tolucombi durante l'allattamento, Tolucombi non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Tolucombi durante l'allattamento non è raccomandato. Se Tolucombi viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

Fertilità

Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di telmisartan e idroclorotiazide sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tolucombi può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Tolucombi possono occasionalmente verificarsi sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con Tolucombi è risultato confrontabile a quella riportata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1.471 pazienti randomizzati per ricevere telmisartan e idroclorotiazide (835) o telmisartan in monoterapia (636). Non è stata stabilita una relazione tra le reazioni avverse e la dose e il genere, l'età o la razza dei pazienti.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartan e idroclorotiazide che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non sia stata osservata negli studi clinici, può verificarsi durante il trattamento con Tolucombi.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: Bronchite, faringite, sinusite

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico¹

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipokaliemia

Raro: Iperuricemia, iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia

Raro: Depressione

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Non comune: Sincope, parestesia

Raro: Insonnia, disturbi del sonno

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo della vista, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, aritmia

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea
Raro: Distress respiratorio (polmonite ed edema polmonare inclusi)

Patologie gastrointestinali

Non comune: Diarrea, bocca secca, flatulenza
Raro: Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/patologia epatica²

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore dorsale, spasmi muscolari, mialgia
Raro: Artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico
Raro: Malattia simil-influenzale, dolore

Esami diagnostici

Non comune: Aumento di acido urico ematico
Raro: Aumento della creatinina ematica, aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

1: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

2: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti può essere una potenziale reazione avversa associata a Tolucombi, anche se non osservata negli studi clinici.

Telmisartan:

Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan (41,4 %) è stata solitamente confrontabile a quella riportata con il placebo (43,9 %) nel corso di studi controllati. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite
Raro: Sepsì anche con esito fatale³

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia
Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro: Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

Patologie del sistema nervoso

Raro: Sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Tosse

Molto raro: Malattia polmonare interstiziale³

Patologie gastrointestinali

Raro: Fastidio allo stomaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: Artrosi, dolore tendineo

Patologie renali e urinarie

Non comune: Compromissione renale (inclusa insufficienza renale acuta)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede sito di somministrazione

Non comune: Astenia

Esami diagnostici

Raro: Riduzione dell'emoglobina

3: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse di frequenza non nota riportate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia includono:

Infezioni e infestazioni

Non nota: Scialoadenite

Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)

Non nota: Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Trombocitopenia (talvolta associata a porpora)

Non nota: Anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Patologie endocrine

Non nota: Controllo inadeguato di diabete mellito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Ipomagnesemia

Raro: Ipercalcemia

Molto raro: Alcalosi ipocloremica

Non nota: Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici

Non nota: Irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Raro: Cefalea

Non nota: Stordimento

Patologie dell'occhio

Non nota: Xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma ad angolo chiuso

Patologie vascolari

Non nota: Vasculite necrotizzante

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea

Non nota: Pancreatite, disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Non nota: Ittero epatocellulare, ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Sindrome simil-lupoide, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: Debolezza

Patologie renali e urinarie

Non nota: Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: Piressia

Esami diagnostici

Non nota: Aumento dei trigliceridi

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata / disturbo epatico registrati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Sepsi

Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo. L'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere paragrafo 5.1).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. Non è stata stabilita la quantità dell'idroclorotiazide che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Trattamento

Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA07.

Tolucombi è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia. Tolucombi, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazzata con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinasasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'idroclorotiazide, l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'ipertensione essenziale

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antiipertensivi.

Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25620 pazienti di almeno 55 anni di età con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad un'evidenza di danno degli

organi bersaglio (ad es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) o l'associazione di telmisartan 80 mg e ramipril 10 mg (n = 8502) e seguiti per un periodo di osservazione medio di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è stata simile nei gruppi di telmisartan (16,7 %) e ramipril (16,5 %). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dell'11,6 % e dell'11,8 % nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril rispettivamente.

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non inferiorità) = 0,0004], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), che aveva valutato l'effetto di ramipril verso placebo.

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-I, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg (n=2954) o placebo (n=2972), entrambi somministrati in aggiunta ad una terapia standard. La durata media del follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7 % nel gruppo di telmisartan e 17,0 % nel gruppo del placebo con un hazard ratio di 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. E' stato evidenziato un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composito secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Non vi è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Nei pazienti trattati con telmisartan sono stati riportati meno frequentemente tosse e angioedema rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto alcun beneficio rispetto a ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità CV e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, vi è stata un'incidenza significativamente superiore di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio trattato con l'associazione. Pertanto l'utilizzo di un'associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70 % verso 0,49 % [RR 1,43 (95 % intervallo di confidenza 1,00 – 2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33 %) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % intervallo di confidenza 1,14 – 3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è

stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare.

Gli effetti della associazione a dose fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbidità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) adattato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR adattato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7- 10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento

Telmisartan: dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42 % e del 58 %. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) di circa il 6% con una dose di 40 mg e di circa il 19% con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: dopo somministrazione orale di Tolucombi le concentrazioni massime di idroclorotiazide sono raggiunte in circa 1-3 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

Distribuzione

Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5 %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tessutale.

Idroclorotiazide si lega per il 68% alle proteine plasmatiche e il suo volume medio di distribuzione è 0,83-1,14 l/kg.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione che forma un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ¹⁴C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: in seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con ¹⁴C la maggior parte della dose somministrata (> 97 %) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore.

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Linearità/Non linearità

Telmisartan: La farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) all'aumentare delle dosi.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Compromissione renale

L'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale ridotta, sulla base dell'esperienza limitata ai pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non è eliminato dal sangue con l'emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi di soluzione di sodio cloruro e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Con il telmisartan non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali.

Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil cellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Mannitolo
Meglumina
Povidone (K30)
Ferro ossido rosso (E172)
Silice colloidale anidra
Sodio idrossido (E524)
Sodio stearil fumarato
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di Al): 3 anni
Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante//foglio di Al): 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di 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 e 100 x 1 compressa in una scatola.

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante//foglio di Al): 14 x 1 e 98 x 1 compressa in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

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 compresse

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 2013

Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 80 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 25 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 114 mg di lattosio (come monoidrato) e 294,08 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Colore bianco, giallastro da un lato e giallo marmorizzato dal lato opposto della compressa a due strati, ovale, biconvessa; dimensioni della compressa 18 mm x 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Tolucombi, associazione a dose fissa, (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Tolucombi 80 mg/12,5 (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) o negli adulti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tolucombi dovrebbe essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei singoli componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Tolucombi 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Tolucombi 80 mg/12,5 mg o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

Tolucombi è anche disponibile al dosaggio 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

Insufficienza renale

Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Tolucombi 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Tolucombi non è indicato in pazienti con insufficienza epatica severa. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario modificare la dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tolucombi nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di Tolucombi sono per somministrazione orale, una volta al giorno e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (poiché l'idroclorotiazide è una sostanza sulfonamide derivata).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Insufficienza epatica severa.
- Insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di Tolucombi con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica

Tolucombi non dovrebbe essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan. Inoltre, Tolucombi deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido e dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Tolucombi in pazienti con insufficienza epatica.

Iperensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un medicinale che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione severa ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale

Tolucombi non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Tolucombi in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Tolucombi in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Tolucombi.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca severa congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di Tolucombi.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Effetti sul metabolismo e sull'apparato endocrino

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la

terapia con tiazidici, il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Tolucombi, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza delle fauci, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

- Ipokaliemia

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto in Tolucombi, può verificarsi iperpotassemia. Sebbene non sia stata documentata iperpotassemia clinicamente significativa associata all'uso di Tolucombi, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Tolucombi (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Tolucombi riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. La somministrazione di diuretici tiazidici dovrebbe essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

- Ipomagnesemia

I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio, sorbitolo e sodio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio- galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 294,08 mg di sorbitolo per compressa, equivalenti a 5 mg/kg/giorno, se il peso corporeo è 58,8 kg. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali

per uso orale co-somministrati. I pazienti che pesano 58,8 kg o meno con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza di sodio”.

Differenze etniche

Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli renina nella popolazione di ipertesi di colore.

Altro

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Generale

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichi in pazienti con tale anamnesi.

Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono un attacco acuto di diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e generalmente si verificano entro ore fino a settimane dall'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interrompere il prima possibile l'assunzione di idroclorazide. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione l'utilizzo di trattamenti medici o chirurgici immediati qualora la pressione intraoculare rimanga non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma ad angolo chiuso possono comprendere una storia clinica di allergia a sulfonamide o alla penicillina.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre

necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Tolucombi deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la co-somministrazione di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso Tolucombi). La co-somministrazione di litio e Tolucombi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati).

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica). Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Tolucombi è somministrato con medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

Colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio ionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS (acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori di COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' AUC_{0-24} e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento

della dose di probenecid o di sulfonpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden) possono incrementare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

Sulla base delle loro proprietà farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofenac, amifostina. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Tolucombi in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda

l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con idroclorotiazide in gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Tolucombi durante l'allattamento, Tolucombi non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Tolucombi durante l'allattamento non è raccomandato. Se Tolucombi viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

Fertilità

Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di telmisartan e idroclorotiazide sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tolucombi può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Tolucombi possono occasionalmente verificarsi sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

L'incidenza complessiva ed il quadro delle reazioni avverse riportate con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg sono risultati confrontabili a quella riportata con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg. Non è stata stabilita una correlazione tra le reazioni avverse e la dose né tra i questi e il sesso, l'età o l'origine etnica dei pazienti.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartan e idroclorotiazide che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non sia stata osservata negli studi clinici, può verificarsi durante il trattamento con Tolucombi.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: Bronchite, faringite, sinusite

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico¹

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipokaliemia

Raro: Iperuricemia, iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia

Raro: Depressione

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Non comune: Sincope, parestesia

Raro: Insonnia, disturbi del sonno

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo della vista, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, aritmia

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Raro: Distress respiratorio (polmonite ed edema polmonare inclusi)

Patologie gastrointestinali

Non comune: Diarrea, bocca secca, flatulenza

Raro: Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/patologia epatica²

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore dorsale, spasmi muscolari, mialgia

Raro: Artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico

Raro: Malattia simil-influenzale, dolore

Esami diagnostici

Non comune: Aumento di acido urico ematico

Raro: Aumento della creatinina ematica, aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

1: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

2: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti può essere una potenziale reazione avversa associata a Tolucombi, anche se non osservata negli studi clinici.

Telmisartan:

Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan (41,4%) è stata solitamente confrontabile a quella riportata con il placebo (43,9%) nel corso di studi controllati. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite

Raro: Sepsis anche con esito fatale³

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro: Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

Patologie del sistema nervoso

Raro: Sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Tosse

Molto raro: Malattia polmonare interstiziale³

Patologie gastrointestinali

Raro: Fastidio allo stomaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: Artrosi, dolore tendineo

Patologie renali e urinarie

Non comune: Compromissione renale (inclusa insufficienza renale acuta)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede sito di somministrazione

Non comune: Astenia

Esami diagnostici

Raro: Riduzione dell'emoglobina

3: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse di frequenza non nota riportate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia includono:

Infezioni e infestazioni

Non nota: Scialoadenite

Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)

Non nota: Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Trombocitopenia (talvolta associata a porpora)

Non nota: Anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Patologie endocrine

Non nota: Controllo inadeguato di diabete mellito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Ipomagnesemia

Raro: Ipercalcemia

Molto raro: Alcalosi ipocloremica

Non nota: Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici

Non nota: Irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Raro: Cefalea

Non nota: Stordimento

Patologie dell'occhio

Non nota: Xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma ad angolo chiuso

Patologie vascolari

Non nota: Vasculite necrotizzante

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea

Non nota: Pancreatite, disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Non nota: Ittero epatocellulare, ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Sindrome simil-lupoide, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: Debolezza

Patologie renali e urinarie

Non nota: Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: Piressia

Esami diagnostici

Non nota: Aumento dei trigliceridi

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata / disturbo epatico registrati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Sepsi

Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo. L'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere paragrafo 5.1).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. Non è stata stabilita la quantità dell'idroclorotiazide che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Trattamento

Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA07.

Tolucombi è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia. Tolucombi, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico.

Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'idroclorotiazide, l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'ipertensione essenziale

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antiipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antiipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antiipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

In uno studio clinico in doppio cieco (n=687 pazienti valutati per l'efficacia) effettuato in soggetti non rispondenti all'associazione 80 mg/12,5 mg, è stato dimostrato un effetto aggiuntivo di riduzione della pressione con l'associazione 80 mg/25 mg rispetto al trattamento continuato con l'associazione 80 mg/12,5 mg, pari a 2,7/1,6 mmHg (PAS/PAD) (variazioni medie rispetto ai valori basali). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente calata (riduzione totale di 11,5/9,9 mmHg (PAS/PAD)).

In un'analisi combinata di due studi clinici simili della durata di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo verso valsartan/idroclorotiazide 160mg/25 mg (n=2121 pazienti valutati per efficacia) è stato dimostrato un effetto di riduzione della pressione significativamente maggiore di 2,2/1,2 mmHg (PAS/PAD) (differenza nelle variazioni medie rispetto ai valori basali, rispettivamente) in favore dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg.

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antiipertensivi.

Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25620 pazienti di almeno 55 anni di età con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad un'evidenza di danno degli organi bersaglio (ad es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) o l'associazione di telmisartan 80 mg e ramipril 10 mg (n = 8502) e seguiti per un periodo di osservazione medio di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per

insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è stata simile nei gruppi di telmisartan (16,7 %) e ramipril (16,5 %). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dell'11,6 % e dell'11,8 % nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril rispettivamente.

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non inferiorità) = 0,0004], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), che aveva valutato l'effetto di ramipril verso placebo.

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-I, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg (n=2954) o placebo (n=2972), entrambi somministrati in aggiunta ad una terapia standard. La durata media del follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7 % nel gruppo di telmisartan e 17,0 % nel gruppo del placebo con un hazard ratio di 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. E' stato evidenziato un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composito secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Non vi è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Nei pazienti trattati con telmisartan sono stati riportati meno frequentemente tosse e angioedema rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto alcun beneficio rispetto a ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità CV e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, vi è stata un'incidenza significativamente superiore di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio trattato con l'associazione. Pertanto l'utilizzo di un'associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70 % verso 0,49% [RR 1,43 (95 % intervallo di confidenza 1,00 – 2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33 %) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % intervallo di confidenza 1,14 – 3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente sconosciuto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è

stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare.

Gli effetti dell'associazione fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbidità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) adattato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR adattato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7- 10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento

Telmisartan: dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) compresa tra il 6% con una dose di 40 mg e il 19% circa con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: dopo somministrazione orale di Tolucombi le concentrazioni massime di idroclorotiazide sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è del 60 % circa.

Distribuzione

Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche ($> 99,5$ %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tissutale.

Idroclorotiazide si lega per il 68 % alle proteine plasmatiche e il suo volume medio di distribuzione è 0,83-1,14 l/kg.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione che forma un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo.

Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ^{14}C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: in seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con ^{14}C la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore.

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Linearità/Non linearità

Telmisartan: La farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) all'aumentare delle dosi.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Compromissione renale

L'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale ridotta, sulla base dell'esperienza limitata ai pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non è eliminato dal sangue con l'emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa 80 mg/25 mg. Studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con ACE inibitori e antagonisti

dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi di soluzione di sodio cloruro e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Con il telmisartan non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali.

Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil cellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Mannitolo
Meglumina
Povidone (K30)
Silice colloidale anidra
Sodio idrossido (E524)
Sodio stearil fumarato
Sorbitolo (E420)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di Al): 3 anni

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante//foglio di Al): 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di 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 e 100 x 1 compressa in una scatola.

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante//foglio di Al): 14 x 1 e 98 x 1 compressa in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 2013

Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

KRKA d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di

farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro la tempistica concordata con il CHMP.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 40 mg telmisartan e 12,5 mg idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di Al):

14 x 1 compressa

28 x 1 compressa

30 x 1 compressa

56 x 1 compressa

60 x 1 compressa

84 x 1 compressa

90 x 1 compressa

98 x 1 compressa

100 x 1 compressa

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante//foglio di Al):

14 x 1 compressa

98 x 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/821/001
EU/1/13/821/002
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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Solo sui blister contenenti 7 compresse

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 12,5 mg idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Blister (OPA/Al/foglio di PVC/foglio di Al):

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

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante/foglio di Al):

14 x 1 compressa
98 x 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/821/011
EU/1/13/821/012
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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Solo sui blister contenenti 7 compresse

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 80 mg/25 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 25 mg idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Blister (OPA/Al/foglio di PVC/foglio di Al):

14 x 1 compressa

28 x 1 compressa

30 x 1 compressa

56 x 1 compressa

60 x 1 compressa

84 x 1 compressa

90 x 1 compressa

98 x 1 compressa

100 x 1 compressa

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante/foglio di Al):

14 x 1 compressa

98 x 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/821/021
EU/1/13/821/022
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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolucombi 80 mg/25 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Solo sui blister contenenti 7 compresse

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tolucombi 40 mg/12,5 mg compresse

Tolucombi 80 mg/12,5 mg compresse

Tolucombi 80 mg/25 mg compresse
telmisartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Tolucombi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tolucombi
3. Come prendere Tolucombi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tolucombi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tolucombi e a cosa serve

Tolucombi è un'associazione dei due principi attivi, il telmisartan e l'idroclorotiazide in un'unica compressa. Ognuna di queste sostanze facilita il controllo di una elevata pressione del sangue.

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come antagonisti del recettore dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II, causando un rilasciamento dei vasi sanguigni e riducendo così la pressione sanguigna.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come diuretici tiazidici che provocano un aumento del flusso di urina, contribuendo così alla riduzione della pressione sanguigna.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi ciò può talvolta causare infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata (ipertensione essenziale) in adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da telmisartan utilizzato singolarmente.

Tolucombi (80 mg/25 mg) è usato per trattare la pressione sanguigna elevata (ipertensione essenziale) in adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da Tolucombi 80 mg/12,5 mg o in pazienti che sono stati precedentemente stabilizzati da telmisartan e idroclorotiazide somministrati separatamente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tolucombi

Non prenda Tolucombi

- se è allergico al telmisartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico all'idroclorotiazide o ad ogni altro medicinale derivato dalla sulfonamide.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi (è meglio evitare di prendere Tolucombi anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo gravidanza).
- se soffre di gravi problemi al fegato quali colestasi o un'ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea) od altre malattie epatiche gravi.
- se ha malattie renali gravi.
- se il medico determina che nel suo sangue i livelli di potassio sono bassi o i livelli di calcio sono alti e non migliorano a seguito di un trattamento.
- se soffre di diabete o di funzionalità renale compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di assumere Tolucombi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Tolucombi se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (diuretici), dieta povera di sali, diarrea, vomito o emodialisi.
- Malattia renale o trapianto renale.
- Stenosi della arteria renale (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Diabete.
- Gotta.
- Aumento dei livelli di aldosterone (ritenzione di acqua e sale nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Lupus eritematoso sistemico (chiamato anche "lupus" o "LES") una malattia a causa della quale il sistema immunitario dell'organismo attacca l'organismo stesso.
- Il principio attivo idroclorotiazide può provocare una reazione insolita, portando ad una diminuzione della vista e dolore oculare. Questi potrebbero essere i sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento di pressione nell'occhio e potrebbero verificarsi da ore a settimane dall'assunzione di Tolucombi. Se non trattato, questo può portare a perdita della vista permanente.
- Se avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di Tolucombi.
- Se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di Tolucombi compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Si rivolga al medico prima di prendere Tolucombi, se sta assumendo:

- digossina.
- uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Tolucombi non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo gravidanza).

Il trattamento con idroclorotiazide può causare uno squilibrio elettrolitico nell'organismo. Sintomi tipici di squilibrio di liquidi o di elettroliti includono secchezza della bocca, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, nausea (sensazione di malessere), vomito, stanchezza muscolare e battito cardiaco insolitamente veloce (maggiore di 100 battiti al minuto). Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

Deve informare il medico anche se ha riscontrato un'aumentata sensibilità della pelle al sole, che si manifesta con l'insorgenza più rapida del normale dei sintomi della scottatura (come rossore, prurito, gonfiore, vesciche).

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Tolucombi.

Tolucombi può essere meno efficace nel ridurre la pressione del sangue nei pazienti di etnia africana.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Tolucombi".

Bambini e adolescenti

L'uso di Tolucombi non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Tolucombi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi può essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Tolucombi:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia) come altri diuretici, lassativi (ad es. olio di ricino), corticosteroidi (per es. prednisone), ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina (medicinale antifungino), carbenoxolone (utilizzato per il trattamento delle ulcere della bocca), penicillina G sodica (antibiotico), acido salicilico e suoi derivati.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come i diuretici detti risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ACE inibitori, ciclosporina (medicinale immunosoppressore) e altri medicinali come eparina sodica (anticoagulante).
- Medicinali che sono influenzati dalle variazioni del livello di potassio nel sangue come i medicinali per il cuore (per es. digossina) o medicinali per controllare il ritmo del cuore (per es. chinidina, disopiramide, amiodarone, sotalolo), medicinali utilizzati per disturbi mentali (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e altri medicinali come alcuni antibiotici (per es. sparfloxacin, pentamidina) o alcuni medicinali per il trattamento di reazioni allergiche (per es. terfenadina).
- Medicinali per il trattamento del diabete (insulina o agenti orali come metformina).
- Colestiramina e colestipolo, medicinali per abbassare i livelli di grassi nel sangue.
- Medicinali per aumentare la pressione del sangue, come la noradrenalina.
- Medicinali che rilassano la muscolatura, come ad esempio tubocurarina.
- Integratori a base di calcio e/o integratori di vitamina D.
- Medicinali anti-colinergici (farmaci usati per trattare una varietà di disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica urinaria, asma, chinetosi (malessere da movimento), spasmi muscolari, il morbo di Parkinson e come aiuto per l'anestesia), come atropina e biperidone.
- Amantadina (medicinale usato per trattare il morbo di Parkinson e usato anche per trattare o prevenire le malattie causate da virus).

- Altre sostanze utilizzate per trattare la pressione del sangue alta, corticosteroidi, antidolorifici (come ad esempio medicinali anti infiammatori non steroidei [FANS]), medicinali per il trattamento del cancro, della gotta o artrite.
- Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: “Non prenda Tolucombi” e “Avvertenze e precauzioni”).
- Digossina.

Tolucombi può aumentare l'effetto di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue o di medicinali che potenzialmente possono ridurre la pressione del sangue (ad es. baclofene, amifostina). Inoltre l'abbassamento della pressione del sangue può essere aggravato da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi. Lei potrebbe avvertire questo abbassamento pressorio come vertigini alzandosi in piedi. Consulti il medico se ha la necessità di modificare la dose degli altri medicinali mentre assume Tolucombi.

L'effetto di Tolucombi può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antiinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene).

Tolucombi con cibi e alcol

Può prendere Tolucombi con o senza cibo.

Eviti di assumere alcol prima di averne parlato con il medico. L'alcol può ulteriormente ridurre la pressione del sangue e/o aumentare il rischio di giramenti di testa o di svenimento.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Tolucombi prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Tolucombi. Tolucombi non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Tolucombi non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare vertigini o sonnolenza quando assumono Tolucombi. Se si verificano questi effetti, non guidi né utilizzi macchinari.

Tolucombi contiene lattosio, sorbitolo e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Tolucombi 40 mg/12,5 contiene 147,04 mg di sorbitolo per compressa, equivalenti a 5 mg/kg/giorno, se il peso corporeo è 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 e Tolucombi 80 mg/25 contengono 294,08 mg di sorbitolo per compressa, equivalenti a 5 mg/kg/giorno, se il peso corporeo è 58,8 kg.

I pazienti che pesano 58,8 kg o meno devono considerare che il sorbitolo è una fonte di fruttosio e se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza di sodio”.

3. Come prendere Tolucombi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Può prendere Tolucombi con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite con un po' d'acqua o altra bevanda non alcolica. È importante prendere Tolucombi ogni giorno fino a quando il medico non le dirà altrimenti.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di 40 mg/12,5 mg al giorno.

Se prende più Tolucombi di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse potrebbe avvertire sintomi quali pressione del sangue bassa e battito del cuore accelerato. Sono stati riportati anche battito del cuore lento, capogiri, vomito, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale. A causa della presenza di idroclorotiazide, possono anche presentarsi pressione del sangue marcatamente bassa e bassi livelli di potassio nel sangue, che possono provocare nausea, sonnolenza e crampi muscolari e/o battito del cuore irregolare associato all'uso concomitante di farmaci come la digitale o alcuni trattamenti antiaritmici. Contatti immediatamente il medico o il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Tolucombi

Se dimentica di prendere il medicinale, non si preoccupi. Lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle dosi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi* (spesso chiamata "infezione del sangue") è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo, rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema), comparsa di vesciche e desquamazione dello strato più esterno della pelle (necrolisi epidermica tossica); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000) o di frequenza non nota (necrolisi epidermica tossica), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Tolucombi.

Possibili effetti indesiderati di Tolucombi:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
Capogiro.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Livelli di potassio nel sangue ridotti, ansia, svenimento (sincope), sensazione di intorpidimento, sensazione di formicolio (parestesia), sensazione di rotazione (vertigini), battito accelerato del cuore (tachicardia), disordini del ritmo del cuore, pressione del sangue bassa, improvviso calo della pressione del sangue alzandosi in piedi, respiro corto (dispnea), diarrea, secchezza della bocca, flatulenza, dolore alla schiena, spasmo muscolare, dolore muscolare, disfunzione erettile (incapacità a raggiungere o mantenere un'erezione), dolore al torace, livelli di acido urico nel sangue aumentati.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Infiammazione dei polmoni (bronchite), attivazione o peggioramento del lupus eritematoso sistemico (una malattia a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso, che provoca dolore articolare, eruzione cutanea e febbre), mal di gola, sinusite, sensazione di tristezza (depressione), difficoltà ad addormentarsi (insonnia), vista alterata, difficoltà a respirare, dolore addominale, stitichezza, gonfiore (dispepsia), sensazione di malessere (vomito), infiammazione dello stomaco (gastrite), funzionalità epatica anormale (i pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare questo effetto indesiderato), rossore della pelle (eritema), reazioni allergiche come prurito o eruzione cutanea, sudorazione aumentata, orticaria, dolore articolare (artralgia) e dolore alle estremità, crampi muscolari, malattia simile all'influenza, dolore, bassi livelli di sodio, aumentati livelli ematici di creatinina, enzimi epatici o creatina fosfochinasi.

Le reazioni avverse riportate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Tolucombi, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infezione delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), infezioni del tratto urinario, riduzione di globuli rossi (anemia), alti livelli di potassio, battito cardiaco rallentato (bradicardia), compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, sensazione di debolezza, tosse.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Bassa conta piastrinica (trombocitopenia), aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), grave reazione allergica (ad es. ipersensibilità, reazione anafilattica, eruzione cutanea da farmaco), livelli bassi di glicemia (nei pazienti diabetici), disturbo allo stomaco, eczema (disturbo della pelle), artrosi, infiammazione dei tendini, diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), sonnolenza.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

Progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale)**.

*L'evento può essersi verificato per caso o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente sconosciuto.

**Sono stati riportati casi di progressiva cicatrizzazione del tessuto polmonare durante l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è noto se telmisartan ne sia stato la causa.

Idroclorotiazide

Nei pazienti trattati con idroclorotiazide da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Malessere (nausea), basso livello di magnesio nel sangue.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Riduzione delle piastrine, che aumenta il rischio di sanguinamento o formazione di lividi (piccoli segni viola-rossi sulla pelle o altri tessuti causati dal sanguinamento), alto livello di calcio nel sangue, cefalea.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

Aumento del pH (equilibrio acido-base alterato) dovuto a un basso livello di cloro nel sangue, sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Infiammazione delle ghiandole salivari, cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), diminuzione del numero (o persino mancanza) delle cellule del sangue, incluso calo della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi, gravi reazioni allergiche (ad es. ipersensibilità, reazione anafilattica), calo o perdita di appetito, irrequietezza, stordimento, visione offuscata o giallognola, calo della vista e dolore oculare (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di miopia acuta o glaucoma ad angolo chiuso), infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite necrotizzante), infiammazione del pancreas, disturbo di stomaco, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), sindrome simil lupus (una condizione che imita una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico a causa della quale il sistema immunitario attacca l'organismo stesso); disturbi della pelle come infiammazione dei vasi sanguigni della pelle, aumentata sensibilità alla luce del sole, eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre (possibili segni di eritema multiforme), sensazione di debolezza, infiammazione dei reni o funzionalità renale alterata, glucosio presente nell'urina (glicosuria), febbre, squilibrio elettrolitico, livelli elevati di colesterolo nel sangue, volume di sangue ridotto, livelli aumentati di glucosio, difficoltà nel controllare i livelli di glucosio nel sangue/nelle urine in pazienti con diagnosi di diabete mellito, o di grassi nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tolucombi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tolucombi

- I principi attivi sono telmisartan e idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 25 mg idroclorotiazide.
- Gli eccipienti sono: idrossipropil cellulosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, mannitolo, meglumina, povidone (K30), ferro ossido rosso (E172) - solo nelle compresse da 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg, silice colloidale anidra, sodio idrossido (E524), sodio stearil fumarato, sorbitolo (E420) e ferro ossido giallo (E172) - solo nelle compresse da 80 mg/25 mg. Vedere paragrafo 2

“Tolucombi contiene lattosio, sorbitolo e sodio”.

Descrizione dell'aspetto di Tolucombi e contenuto della confezione

Compresse 40 mg/12,5 mg: bianche, biancastre o tendenti al rosa su un lato e rosa marmorizzato sul lato opposto di una compressa a due strati, biconvessa, ovale; dimensioni della compressa 15 mm x 7 mm.

Compresse 80 mg/12,5 mg: bianche, biancastre o tendenti al rosa su un lato e rosa marmorizzato sul lato opposto di una compressa a due strati, biconvessa, ovale; dimensioni della compressa 18 mm x 9 mm.

Compresse 80 mg/25 mg: bianche tendenti al giallo su un lato e giallo marmorizzato sul lato opposto di una compressa a due strati, biconvessa, ovale; dimensioni della compressa 18 mm x 9 mm.

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di 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 e 100 x 1 compressa in una scatola.

Blister (OPA/Al/foglio di PE con dissecante//foglio di Al): 14 x 1 e 98 x 1 compressa in una scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 5343500

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

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

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)

United Kingdom (Irlanda del Nord)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.