ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos
Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido de 40 mg/12,5 mg contém 57 mg de lactose (sob a forma de mono-hidratada) e 147,04 mg de sorbitol (E420).

Cada comprimido de 80 mg/12,5 mg contém 114 mg de lactose (sob a forma de mono-hidratada) e 294,08 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos
Comprimido biconvexo de duas camadas, oval, com um lado branco a quase branco ou branco rosado e o outro lado de cor rosa marmoreado, com dimensões 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos
Comprimido biconvexo de duas camadas, oval, com um lado branco a quase branco ou branco rosado e o outro lado de cor rosa marmoreado, com dimensões 18 mm x 9 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Como combinação de dose fixa (40 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazida e 80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazida), Tolucombi está indicado em adultos cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tolucombi deverá ser administrado em doentes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia. Em casos individuais, poder-se-á recomendar o acerto da dose de cada um dos componentes antes de se alterar o tratamento para a combinação de dose fixa. Quando clinicamente adequado, poder-se-á considerar uma passagem direta da monoterapia para a combinação fixa.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada por telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada por telmisartan 80 mg.

Compromisso renal

Aconselha-se uma monitorização periódica da função renal (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a posologia não deverá ultrapassar Tolucombi 40 mg/12,5 mg uma vez por dia. Tolucombi não está indicado em doentes que apresentem compromisso hepático grave. Os tiazídicos deverão ser usados com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.4).

Idosos

Não é necessário proceder a qualquer ajuste de dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tolucombi em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de Tolucombi são para administração oral uma vez por dia e devem ser tomados com líquido, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada das sulfonamidas).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Colestase e perturbações obstrutivas biliares.
- Compromisso hepático grave.
- Compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min).
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia.

O uso concomitante de Tolucombi com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m^2) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez
Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Compromisso hepático
Tolucombi não deve ser administrado a doentes com colestase, doenças obstrutivas biliares ou compromisso hepático grave (ver secção 4.3), uma vez que o telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan nestes doentes.

Adicionalmente, Tolucombi deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, dado que alterações discretas do equilíbrio hidroeletrolítico poderão precipitar um coma hepático. Não se dispõe de qualquer experiência clínica com Tolucombi em doentes que apresentem compromisso hepático.

Hipertensão renovascular
Existe um aumento do risco para o desenvolvimento de hipotensão grave e insuficiência renal quando se procede ao tratamento de doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria que irriga um rim único funcionante com medicamentos que influenciam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Compromisso renal e transplante renal
Tolucombi não pode ser usado em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.3). Não se dispõe de qualquer experiência relativa à administração de Tolucombi em doentes com transplante renal recente. A experiência de que se dispõe com Tolucombi em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado é modesta, pelo que se recomenda a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Em doentes com perturbações da função renal, poderá ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos.

Hipovolemia intravascular
Poderá desenvolver-se hipotensão sintomática, especialmente depois da primeira toma, em doentes com depleção de sódio e/ou de volume decorrente de uma terapêutica diurética vigorosa, restrição de sal na dieta, diarreia ou vómitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de Tolucombi.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).
Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.
Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona
Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como, por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), a terapêutica com medicamentos que influenciam este sistema foi associada a hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Aldosteronismo primário
Os doentes que apresentam aldosteronismo primário não respondem habitualmente a medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Tolucombi.

Estenose da válvula aórtica e mitral, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva
À semelhança do que sucede com outros vasodilatadores, está indicada precaução especial em doentes

que apresentam estenose aórtica ou mitral ou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.

Efeitos metabólicos e endócrinos
A terapêutica com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glucose, mas pode ocorrer hipoglicemia em doentes diabéticos tratados com insulina ou terapêutica antidiabética e tratamento com telmisartan. Assim, nestes doentes, deve ser considerada a monitorização da glucose sanguínea; ajuste de dose da insulina ou dos antidiabéticos pode ser necessário, quando indicado. A diabetes mellitus oculta poderá tornar-se manifesta durante a terapêutica com tiazídicos.

Um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos foi associado à terapêutica com diuréticos tiazídicos; todavia, com a posologia de 12,5 mg, presente em Tolucombi, foram notificados apenas efeitos mínimos ou nulos. Nalguns doentes submetidos a terapêutica com tiazídicos poderá ocorrer hiperuricemia ou precipitação de crises de gota.

Desequilíbrio eletrolítico
À semelhança do que sucede com qualquer doente submetido a terapêutica com diuréticos, deverá efetuar-se uma determinação periódica dos níveis dos eletrólitos no soro.
Os tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidroeletrolítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia, e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidroeletrolítico consistem em xerostomia, sede, astenia, letargia, sonolência, agitação, mialgias ou cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais tais como náuseas ou vómitos (ver secção 4.8).

- Hipocaliemia

Embora se possa desenvolver hipocaliemia com a administração de diuréticos tiazídicos, a terapêutica simultânea com telmisartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese abundante, em doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e em doentes submetidos concomitantemente a terapêutica com corticoides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secção 4.5).

- Hipercaliemia

Reciprocamente, e devido ao antagonismo dos recetores da angiotensina II (AT1) pelo constituinte telmisartan de Tolucombi, poderá ocorrer hipercaliemia. Embora não tenham sido documentados casos de hipercaliemia clinicamente significativa com Tolucombi, entre os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem-se insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Deverá usar-se de precaução quando se proceder à administração simultânea de Tolucombi e diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio (ver secção 4.5).

- Hiponatremia e alcalose hipoclorémica

Não existem quaisquer dados que indiquem que Tolucombi reduza ou previna a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice de cloretos é habitualmente discreto e, na maior parte dos casos, não exige tratamento.

- Hipercalcemia

Os tiazídicos podem reduzir a excreção de cálcio na urina e provocar um aumento discreto e intermitente dos níveis séricos de cálcio na ausência de doenças conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode ser sinal de hiperparatiroidismo oculto. Deverá proceder-se à suspensão da terapêutica com tiazídicos antes de se efetuarem análises para avaliação da função da paratiroide.

- Hipomagnesemia

Comprovou-se que os tiazídicos aumentam a excreção de magnésio na urina, o que pode provocar hipomagnesemia (ver secção 4.5).

Lactose, sorbitol e sódio
Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à

galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg contém 147,04 mg de sorbitol em cada comprimido, que é equivalente a 5 mg/kg/dia, se o peso corporal for 29,8 kg. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta. O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg contém 294,08 mg de sorbitol em cada comprimido, que é equivalente a 5 mg/kg/dia, se o peso corporal for 58,8 kg. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta. O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Os doentes que pesem 58,8 kg ou menos com intolerância à frutose hereditária (HFI) não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Diferenças étnicas
Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, o telmisartan é aparentemente menos eficaz na redução da pressão arterial em doentes de raça negra do que em não negros, possivelmente devido à maior prevalência de baixos níveis de renina na população negra hipertensa.

Outros
À semelhança do que sucede com qualquer agente anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou com doença cardiovascular isquémica poderá provocar um enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Geral
As reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida podem ocorrer em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou de asma brônquica, mas são mais prováveis em doentes com este tipo de história. Foram notificados casos de exacerbação ou ativação de lupus eritematoso sistémico com o uso de diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida.
Têm sido notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se a reação de fotossensibilidade ocorrer durante o tratamento, é recomendada a paragem do tratamento. Se a readministração do diurético for considerada necessária, é recomendada a proteção das áreas expostas ao sol ou raios UVA artificiais.

Efusão coroidal, Miopia aguda e Glaucoma agudo de ângulo fechado
A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem uma diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem horas ou semanas após o início do medicamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário considerar tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular não for controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia às sulfonamidas ou à penicilina.

Cancro da pele não-melanoma
Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda
Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Tolucombi deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Lítio
Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Também foram notificados casos raros com os antagonistas dos recetores da angiotensina II (incluindo Tolucombi). A administração concomitante de lítio e Tolucombi não é recomendada (ver secção 4.4). No caso de esta associação ser considerada essencial, aconselha-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante a administração concomitante.

Medicamentos associados a perda de potássio e hipocaliemia (como, por exemplo, outros diuréticos caliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados)
Se estes medicamentos forem prescritos com a combinação telmisartan-hidroclorotiazida, é aconselhável proceder-se à monitorização dos níveis séricos de potássio. Estes medicamentos podem potenciar o efeito da hidroclorotiazida no potássio sérico (ver secção 4.4).

Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio ou induzir hipercaliemia (como, por exemplo, IECAs, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ciclosporina ou outros medicamentos como a heparina de sódio).
Se estes medicamentos forem prescritos com a associação telmisartan-hidroclorotiazida, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio no soro. Com base na experiência obtida com outros medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados pode conduzir a um aumento do potássio sérico pelo que, não é recomendado (ver secção 4.4).

Medicamentos influenciados pelos distúrbios de potássio sérico
Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e ECG quando se procede à administração de Tolucombi com medicamentos influenciados por distúrbios do potássio sérico (por exemplo, glicósidos digitálicos, antiarrítmicos) e os seguintes medicamentos indutores de torsades de pointes (que incluem alguns antiarrítmicos), quando a hipocaliemia é um fator predisponente a torsades de pointes:
- antiarrítmicos classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, cloropromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciememazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- outros: (por exemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Glicósidos digitálicos
A hipomagnesemia ou a hipocaliemia induzida por medicamentos tiazídicos favorece o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (ver secção 4.4).

Digoxina
Quando o telmisartan foi coadministrado com digoxina, foram observados aumentos médios no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%) de digoxina. Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Outros agentes anti-hipertensivos
O telmisartan pode aumentar os efeitos hipotensores de outros agentes anti-hipertensores.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único medicamentocom ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)
Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos medicamentos antidiabéticos (ver secção 4.4).

Metformina
A metformina deve ser utilizada com precaução: risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional associada à hidroclorotiazida.

Colestiramina e resinas do colestipol
A absorção de hidroclorotiazida diminui na presença de resinas de troca aniónica.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
Os AINEs (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir os efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos e o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Em alguns doentes com compromisso da função renal (por exemplo, doentes desidratados ou doentes idosos com compromisso da função renal), a administração concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar na posterior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, a qual é geralmente reversível. Deste modo, a referida associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes deverão ser adequadamente hidratados e recomenda-se a monitorização da função renal no início e periodicamente durante a terapêutica combinada.

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril conduziu a um aumento da AUC_{0-24} e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Aminas vasopressoras (como, por exemplo, noradrenalina)
O efeito das aminas vasopressoras pode ser atenuado.

Relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético (como, por exemplo, tubocurarina)
O efeito dos relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Medicamentos utilizados na terapêutica da gota (por exemplo, probenecid, sulfinpirazona e alopurinol)
Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos, dado que hidroclorotiazida pode aumentar os níveis de ácido úrico no soro. Pode ser necessário um aumento da

posologia de probenecid ou de sulfinpirazona. A administração simultânea de tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Sais de cálcio
Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio no soro por redução da excreção deste mineral. Caso seja necessário prescrever suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (p. ex., terapêutica com vitamina D), deverá proceder-se à monitorização dos níveis de cálcio no soro e ajustar a dose do suplemento em conformidade.

Beta-Bloqueadores e diazoxida
O efeito hiperglicémico dos bloqueadores-beta e diazoxida pode ser potenciado pelos tiazídicos.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos por diminuição da motilidade gastrintestinal e do ritmo de esvaziamento gástrico.

Amantadina
Os tiazídicos podem aumentar o risco de reações adversas causados pela amantidina.

Agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato)
Os tiazídicos podem diminuir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressivos.

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode-se esperar que os seguintes medicamentos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo o telmisartan: baclofeno, amifostina.
Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool, barbituratos, narcóticos ou antidepressivos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Tolucombi em mulheres grávidas. Estudos efetuados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a

monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

A experiência com a hidroclorotiazida durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo de ação farmacológica da hidroclorotiazida, o seu uso durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais como icterícia, perturbação do equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.
A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para o edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeito benéfico no curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para a hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto em situações raras nas quais não pode ser utilizado nenhum outro tratamento.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Tolucombi durante o aleitamento, a terapêutica com Tolucombi não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém nascidos ou prematuros.

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas, causando diurese intensa, podem inibir a produção de leite. A utilização de Tolucombi durante a amamentação não é recomendada. Se Tolucombi for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas tão baixas quanto possível.

Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não foram observados quaisquer efeitos do telmisartan e da hidroclorotiazida na fertilidade de machos e fémeas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tolucombi pode ter influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou sonolência durante a toma de Tolucombi.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O efeito indesejável mais frequentemente notificado é tonturas. Raramente pode ocorrer angioedema grave (≥1/10,000 a <1/1,000).

A incidência global de reações adversas notificadas com Tolucombi foi comparável à descrita com telmisartan em monoterapia em estudos clínicos aleatórios controlados envolvendo 1471 doentes, randomizados para receber telmisartan e hidroclorotiazida (835) ou telmisartan em monoterapia (636). A incidência de reações adversas relacionadas com a dose não foi estabelecida e não se demonstrou qualquer correlação entre estes e o sexo, a idade ou a raça dos doentes.

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas em todos os ensaios clínicos e que ocorrem mais frequentemente ($p \leq 0,05$) em doentes tratados com telmisartan mais hidroclorotiazida do que com placebo encontram-se descritas na tabela seguinte de acordo com as classes de sistemas de órgãos. As reações adversas esperadas com cada um dos componentes administrado individualmente mas que não foram

observadas em ensaios clínicos podem ocorrer durante o tratamento com Tolucombi.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1,000 a <1/100); raros (≥1/10,000 a <1/1,000); muito raros (<1/10,000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e infestações
Raros: Bronquite, faringite, sinusite

Doenças do sistema imunitário
Raros: Exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico [1]

Doenças do metabolismo e da nutrição
Pouco frequentes: Hipocaliemia
Raros: Hiperuricemia, hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico
Pouco frequentes: Ansiedade
Raros: Depressão

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: Tonturas
Pouco frequentes: Síncope, parestesia
Raros: Insónia, perturbação do sono

Afeções oculares
Raros: Alteração da visão, visão turva

Afeções do ouvido e do labirinto
Pouco frequentes: Vertigens

Cardiopatias
Pouco frequentes: Taquicardia, arritmias

Vasculopatias
Pouco frequentes: Hipotensão, hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia
Raros: Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)

Doenças gastrointestinais
Pouco frequentes: Diarreia, xerostomia, flatulência
Raros: Dor abdominal, obstipação, dispepsia, vómito, gastrite

Afeções hepatobiliares
Raros: Alteração da função hepática/perturbação hepática [2]

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Raros: Angioedema (também com resultado fatal), eritema, prurido, erupção cutânea, hiperidrose, urticária

Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso

Pouco frequentes: Dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Raros: Artralgia, cãibras musculares, dor nos membros

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Pouco frequentes: Disfunção eréctil

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Pouco frequentes: Dor no peito
Raros: Doença do tipo gripal, dor

Exames complementares de diagnóstico
Pouco frequentes: Aumento do ácido úrico sérico
Raros: Aumento da creatinina sérica, aumento da creatinina fosfoquinase sérica, aumento das enzimas hepáticas

1: Com base na experiência pós-comercialização
2: Para descrições adicionais, ver sub-secção "*Descrição das reações adversas selecionadas"*

Informação adicional sobre os constituintes individuais
As reações adversas previamente notificadas com cada um dos componentes individuais poderão ser potenciais reações adversas de Tolucombi, mesmo não tendo sido observados em estudos clínicos.

Telmisartan:
As reações adversas ocorreram com frequência similar em doentes tratados com telmisartan e com placebo.

A incidência global de reações adversas notificadas com telmisartan (41,4%) foi geralmente comparável ao placebo (43,9%) em ensaios controlados com placebo. As seguintes reações adversas listadas abaixo, foram recolhidas através de ensaios clínicos em doentes tratados com telmisartan para a hipertensão ou doentes com 50 anos ou mais com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares.

Infeções e infestações
Pouco frequentes: Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário incluindo cistite
Raros: Sepsis incluindo resultado fatal [3]

Doenças do sangue e do sistema linfático
Pouco frequentes: Anemia
Raros: Eosinofilia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário
Raros: Hipersensibilidade, reações anafiláticas

Doenças do metabolismo e da nutrição
Pouco frequentes: Hipercaliemia
Raros: Hipoglicemia (em doentes diabéticos)

Cardiopatias
Pouco frequentes: Bradicardia

Doenças do sistema nervoso
Raros: Sonolência

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Tosse
Muito raros: Doença pulmonar intersticial [3]

Doenças gastrointestinais
Raro: Desconforto gástrico

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Raros: Eczema, erupção causada pelo medicamento, erupção cutânea tóxica

Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso
Raros: Artroses, dor nos tendões

Doenças renais e urinárias
Pouco frequentes: Compromisso renal (incluindo insuficiência renal aguda)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Pouco frequentes: Astenia

Exames complementares de diagnóstico
Raros: Diminuição da hemoglobina

3: Para descrições adicionais, ver subsecção "*Descrição das reações adversas selecionadas"*

Hidroclorotiazida:
A hidroclorotiazida pode causar ou exacerbar hipovolemia, o que pode conduzir a desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

As reações adversas de frequência desconhecida notificadas com o uso de hidroclorotiazida em monoterapia incluem:

Infeções e infestações
Desconhecido: Sialoadenite

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)
Desconhecido: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Doenças do sangue e sistema linfático
Raros: Trombocitopenia (por vezes com púrpura)
Desconhecido: Anemia aplástica, anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea, leucopenia, neutropenia, agranulocitose

Doenças do sistema imunitário
Desconhecido: Reações anafiláticas, hipersensibilidade

Doenças endócrinas
Desconhecido: Controlo inadequado da diabetes mellitus

Doenças do metabolismo e da nutrição
Frequentes: Hipomagnesemia
Raros: Hipercalcemia
Muito raros: Alcalose hipoclorémica
Desconhecido: Anorexia, diminuição do apetite, desequilíbrio eletrólito, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia

Perturbações do foro psiquiátrico
Desconhecido: Agitação psicomotora

Doenças do sistema nervoso
Raros: Cefaleias

Desconhecido: Tontura ligeira

Afeções oculares
Desconhecido: Xantopsia, efusão coroidal, miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado

Vasculopatias
Desconhecido: Vasculite necrosante

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Muito raros: Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Náuseas
Desconhecido: Pancreatite, desconforto gástrico

Afeções hepatobiliares
Desconhecido: Icterícia hepatocelular, icterícia colestática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Desconhecido: Síndrome de Lúpus, reações de fotossensibilidade, vasculite cutânea, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme

Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso
Desconhecido: Fraqueza

Doenças renais e urinárias
Desconhecido: Nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Desconhecido: Pirexia

Exames complementares de diagnóstico
Desconhecido: Aumento dos triglicéridos

Descrição das reações adversas selecionadas

Alteração da função hepática / perturbação hepática
A maior parte dos casos de alteração da função hepática / perturbação hepática resultantes da experiência pós-comercialização ocorreram em doentes Japoneses. Os doentes Japoneses são mais suscetíveis de sofrer estas reações adversas.

Sepsis
No ensaio PRoFESS, foi observada uma incidência de sepsis aumentada com o telmisartan, comparativamente ao placebo. O acontecimento pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido (ver secção 5.1).

Doença pulmonar intersticial
Foram notificados, a partir de experiência pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial em associação temporária com a toma de telmisartan. Não foi, no entanto, estabelecida uma relação causal.

Cancro da pele não-melanoma
Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Dispõe-se de informação limitada relativa à sobredosagem com telmisartan no homem. O grau de remoção de hidroclorotiazida por hemodiálise não se encontra estabelecido.

Sintomas
As manifestações mais proeminentes de uma sobredosagem com telmisartan consistem em hipotensão e taquicardia; também foram notificadas bradicardia, vertigem, vómitos, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda. A sobredosagem com hidroclorotiazida é associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia, decorrentes de uma diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem consistem em náuseas e sonolência. A hipocaliemia poderá induzir espasmos musculares e/ou agravamento de arritmias cardíacas associadas à administração concomitante de glicósidos digitálicos ou de alguns medicamentos antiarrítmicos.

Tratamento
O telmisartan não é removido por hemodiálise. O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vómito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina II e diuréticos, código ATC: C09DA07.

Tolucombi é uma combinação entre um antagonista dos recetores da angiotensina II, telmisartan, e um diurético tiazídico, hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias apresenta um efeito anti-hipertensor aditivo, proporcionando uma redução dos níveis da pressão arterial em maior grau do que qualquer dos componentes em monoterapia. Tolucombi em toma única diária induz reduções eficazes e suaves dos níveis de pressão arterial ao longo do intervalo posológico terapêutico.

Mecanismo de ação
Telmisartan é um antagonista eficaz e específico dos recetores da angiotensina II subtipo 1 por via oral. Telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. Telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. Telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. Telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados por telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos por telmisartan. Telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. Telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie os efeitos adversos mediados pela bradiquinina.
Uma dose de 80 mg de telmisartan administrada a voluntários saudáveis inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo subjacente ao efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não se encontra completamente esclarecido. Os tiazídicos atuam sobre os mecanismos tubulares renais de reabsorção eletrolítica, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina no plasma e aumenta a secreção de aldosterona, com aumentos consequentes do potássio na urina e da perda de bicarbonatos, e diminuições do potássio sérico. Presumivelmente através de um bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a administração simultânea de telmisartan tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre decorridas 2 horas, e o efeito de pico é registado decorridas cerca de 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento da hipertensão essencial
Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente no decurso de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4-8 semanas após o início do tratamento, mantendo-se durante a terapêutica prolongada. O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a administração e inclui as últimas 4 horas antes da toma seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial efetuadas em ambulatório. Tal é confirmado por medições efetuadas no momento de efeito máximo e imediatamente antes da toma seguinte (rácios entre o vale e o pico consistentemente acima de 80%, observados após tomas de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo).

Em doentes com hipertensão arterial, telmisartan reduz a pressão arterial sistólica e diastólica sem afetar a taxa de pulso. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de medicamentos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando telmisartan com amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta da terapêutica com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem sinais de hipertensão rebound.
Em ensaios clínicos que comparam diretamente as duas terapêuticas anti-hipertensoras, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Prevenção cardiovascular
ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) comparou os efeitos do telmisartan, ramipril e da associação de telmisartan e ramipril nos *outcomes* cardiovasculares, numa população de risco para eventos cardiovasculares constituída por 25.620 doentes com idade igual ou superior a 55 anos com histórico de doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, doença arterial periférica ou diabetes mellitus tipo 2 com evidência de lesão em órgãos-alvo (por exemplo, retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria).

Os doentes foram aleatorizados num dos seguintes três grupos de tratamento: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ou associação telmisartan 80 mg com ramipril 10 mg (n = 8502), e foram seguidos durante um período médio de observação de 4,5 anos.

O telmisartan mostrou um efeito semelhante ao ramipril na redução do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva. A incidência do *endpoint* primário foi semelhante nos grupos com telmisartan (16,7%) e com ramipril (16,5%). O risco relativo para o telmisartan *vs* ramipril foi de 1,01 (97,5% IC 0,93 - 1,10, p (não-inferioridade) = 0,0019, com uma margem de 1,13). A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 11,6% e de 11,8 % entre os doentes tratados com telmisartan e ramipril, respetivamente.

Telmisartan apresentou uma eficácia semelhante ao ramipril no *endpoint* secundário pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e AVC não fatal [0,99 (97,5% IC 0,90- 1,08), p (não-inferioridade) = 0,0004], o *endpoint* primário do estudo de referência HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) que investigou o efeito do ramipril *vs* placebo.

O estudo TRANSCEND aleatorizou doentes intolerantes a IECA, em tudo o resto com critérios de inclusão semelhantes ao ONTARGET, para telmisartan 80 mg (n=2954) ou placebo (n=2972), ambos administrados adicionalmente ao tratamento padrão. O período médio de seguimento foi de 4 anos e 8 meses. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na incidência do *endpoint* primário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) [15,7% no telmisartan e 17,0% no grupo placebo, com um risco relativo de 0,92 (IC 95% 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Houve evidência de um benefício de telmisartan comparativamente ao placebo no *endpoint* secundário composto pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal [0,87 (IC 95% 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Não houve nenhuma evidência de benefício na mortalidade cardiovascular (risco relativo de 1,03, IC 95% 0,85 - 1,24).

A tosse e o angioedema foram reportados menos frequentemente nos doentes tratados com telmisartan do que nos doentes tratados com ramipril, enquanto que a hipotensão foi reportada mais frequentemente com telmisartan.

A associação de telmisartan com ramipril não acrescentou benefício adicional sobre ramipril ou telmisartan isoladamente. A mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas foram numericamente superiores com a associação. Adicionalmente, verificou-se uma incidência significativamente superior de hipercaliemia, insuficiência renal, hipotensão e síncope no braço de tratamento com a associação. Por conseguinte, a utilização de uma associação de telmisartan e ramipril não é recomendada nesta população.

No ensaio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes"(PRoFESS), em doentes com 50 anos ou mais, que sofreram recentemente um AVC, foi observada uma incidência aumentada de sepsis com o telmisartan comparativamente ao placebo, 0,70% *vs* 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confiança a 95%: 1,00-2,06)]; a incidência de casos de sepsis fatais foi aumentada para doentes a tomar telmisartan (0,33%) *vs* doentes a tomar placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confiança a 95%: 1,14-3,76)]. O aumento observado na taxa de ocorrência de sepsis associada com o uso de telmisartan pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.
O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.
Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.
Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.
O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o

acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Estudos epidemiológicos mostraram que a terapêutica prolongada com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbilidade cardiovascular.

Os efeitos da combinação de dose fixa telmisartan/hidroclorotiazida na mortalidade e morbilidade cardiovasculares são presentemente desconhecidos.

Cancro da pele não-melanoma
Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ (≥50 000 mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e telmisartan em voluntários saudáveis não parece exercer qualquer efeito sobre a farmacocinética individual de cada medicamento.

Absorção
Telmisartan: Após administração por via oral, as concentrações de pico de telmisartan são atingidas num período entre 30 minutos e 1,5 h depois da toma. A biodisponibilidade absoluta de telmisartan a 40 mg e 160 mg foi de 42% e 58%, respetivamente. Os alimentos reduzem ligeiramente a biodisponibilidade de telmisartan, com uma redução da área debaixo da curva de tempo-concentração plasmática (AUC) de cerca de 6% com o comprimido de 40 mg e de aproximadamente 19% após uma dose de 160 mg. Decorridas 3 horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, independentemente de telmisartan ser administrado em jejum ou com os alimentos. Não se prevê que a discreta redução da AUC provoque uma redução da eficácia terapêutica. Telmisartan não sofre uma acumulação significativa no plasma após administração repetida.
Hidroclorotiazida: Após administração por via oral de Tolucombi, as concentrações de pico de hidroclorotiazida são atingidas num período entre 1 e 3 horas depois da toma. Com base na excreção renal cumulativa de hidroclorotiazida, a sua biodisponibilidade absoluta foi de aproximadamente 60%.

Distribuição
Telmisartan liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente de equilíbrio de telmisartan é de aproximadamente 500 litros, indicando ligação tecidular adicional.
Hidroclorotiazida apresenta uma ligação de 68% às proteínas plasmáticas, e o seu volume de distribuição aparente é de 0,83 a 1,14 l/kg.

Biotransformação
Telmisartan: Telmisartan é metabolizado por conjugação, dando origem a um acil-glucorónido farmacologicamente inativo. O glucorónido do composto principal é o único metabolito identificado no homem. Após administração de uma dose única de telmisartan marcado com 14C, o glucorónido representa aproximadamente 11% da radioatividade medida no plasma. As isoenzimas do citocromo

P450 não se encontram envolvidas no metabolismo de telmisartan.
Hidroclorotiazida: Hidroclorotiazida não é metabolizada no homem.

Eliminação
Telmisartan: Após administração de telmisartan marcado com ^{14}C por via intravenosa ou oral, a maior parte da dose administrada (> 97%) foi eliminada nas fezes por excreção biliar. Só se detetaram quantidades mínimas na urina. A depuração plasmática total de telmisartan após administração por via oral foi > 1500 ml/min. A semivida de eliminação terminal foi > 20 horas.
A hidroclorotiazida é excretada quase completamente como medicamentoinalterado na urina. Cerca de 60% da dose oral é eliminada decorridas 48 horas. A depuração renal é de aproximadamente 250 a 300 ml/min. A semivida de eliminação terminal de hidroclorotiazida é de 10-15 horas.

Linearidade/não linearidade
Telmisartan: a farmacocinética de telmisartan administrado por via oral é não linear com doses que variam entre 20 – 160 mg com aumentos mais do que proporcionais das concentrações plasmáticas ($C_{máx}$ e AUC) com doses crescentes.
A hidroclorotiazida exibe uma farmacocinética linear.

Idosos
A farmacocinética do telmisartan não difere entre o idoso e os doentes com menos de 65 anos de idade.

Género
As concentrações plasmáticas de telmisartan são habitualmente 2 a 3 vezes mais elevadas na mulher do que no homem. Todavia, nos ensaios clínicos realizados não se registou qualquer aumento significativo da resposta da pressão arterial ou da incidência de hipotensão ortostática na mulher. Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Observou-se uma tendência para concentrações plasmáticas mais elevadas de hidroclorotiazida na mulher do que no homem. Não se considera que tal apresente significado clínico.

Compromisso renal
A excreção renal não contribui para a depuração de telmisartan. Com base na modesta experiência obtida em doentes apresentando compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina de 30–60 ml/min, média de cerca de 50 ml/min), não se torna necessário proceder a nenhum ajuste posológico em doentes com diminuição da função renal. Telmisartan não é removido do sangue por hemodiálise. Em doentes com perturbação da função renal, a taxa de eliminação de hidroclorotiazida diminui. Num estudo típico efetuado com doentes apresentando uma depuração de creatinina média de 90 ml/min, a semivida de eliminação de hidroclorotiazida aumentou. Em doentes funcionalmente anéfricos, a semivida de eliminação é de cerca de 34 horas.

Compromisso hepático
Estudos farmacocinéticos efetuados em doentes com compromisso hepático demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta até perto de 100%. A semivida de eliminação não se altera em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de segurança pré-clínica efetuados com a administração simultânea de telmisartan e hidroclorotiazida em ratos e cães normotensos, as doses que produziram uma exposição comparável à conferida pelo intervalo terapêutico clínico não se associaram a quaisquer resultados adicionais que não tivessem sido já observados com a administração de qualquer das substâncias em monoterapia. Não se registaram quaisquer resultados toxicológicos relevantes para o uso terapêutico no homem.

Os resultados toxicológicos já conhecidos com base nos estudos pré-clínicos efetuados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas dos recetores da angiotensina II foram os seguintes: uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), aumento

da atividade da renina plasmática, hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares e lesão da mucosa gástrica. Foi possível prevenir/melhorar as lesões gástricas com suplementos orais de solução de cloreto de sódio e alojamento em grupo dos animais. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Considera-se que estes resultados se devem à atividade farmacológica de telmisartan.

Não foi encontrada uma evidência clara de efeito teratogénico, no entanto, com doses tóxicas de telmisartan, foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal da descendência, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura do olho.
Telmisartan não mostrou qualquer sinal de mutagenicidade e de atividade clastogénica significativa em estudos efetuados *in vitro*, nem qualquer evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos. Os estudos efetuados com hidroclorotiazida mostraram sinais equívocos a favor de um efeito genotóxico ou carcinogénico nalguns modelos experimentais.
Relativamente ao potencial fetotóxico da combinação telmisartan/hidroclorotiazida, ver secção 4.6.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Manitol
Meglumina
Povidona (K30)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Sílica coloidal anidra
Hidróxido de sódio (E524)
Fumarato sódico de estearilo
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blisters (película de OPA/Alu/PVC//película de Alu): 3 anos
Blisters (película de OPA/Alu/PE com exsicante//película de Alu): 2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters (película de OPA/Alu/PVC//película de Alu) 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 comprimido por embalagem.
Blisters (película de OPA/Alu/PE com exsicante//película de Alu): 14 x 1 e 98 x 1 comprimido por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg, comprimidos
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 comprimidos
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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de março de 2013.
Data da última renovação: 8 de janeiro de 2018.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido contém 114 mg de lactose (sob a forma de mono-hidratada) e 294,08 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido biconvexo de duas camadas, oval, com um lado branco ou branco amarelado e o outro lado de cor amarelo marmoreado, com dimensões 18 mm x 9 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Tolucombi combinação de dose fixa (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazida) indicado em adultos cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazida) ou adultos que tenham sido estabilizados previamente com telmisartan e hidroclorotiazida administrados em separado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tolucombi deverá ser administrado em doentes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia. Em casos individuais, poder-se-á recomendar o acerto da dose de cada um dos componentes antes de se alterar o tratamento para a combinação de dose fixa. Quando clinicamente adequado, poder-se-á considerar uma passagem direta da monoterapia para a combinação fixa.

- Tolucombi 80 mg/25 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com Tolucombi 80 mg/12,5 mg ou em doentes que tenham sido estabilizados previamente com telmisartan e hidroclorotiazida administrados em separado.

Tolucombi está também disponível nas doses de 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

Compromisso renal

Aconselha-se uma monitorização periódica da função renal (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a posologia não deverá ultrapassar Tolucombi 40 mg/12,5 mg uma vez por dia. Tolucombi não está indicado em doentes que apresentem compromisso hepático grave. Os tiazídicos deverão ser usados com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.4).

Idosos

Não é necessário proceder a qualquer ajuste de dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tolucombi em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de Tolucombi são para administração oral uma vez por dia e devem ser tomados com líquido, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a hidroclorotiazida é uma substância derivada das sulfonamidas).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Colestase e perturbações obstrutivas biliares.
- Compromisso hepático grave.
- Compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min).
- Hipocaliemia refratária, hipercalcemia.

O uso concomitante de Tolucombi com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m^2) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez
Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Compromisso hepático
Tolucombi não deve ser administrado a doentes com colestase, doenças obstrutivas biliares ou compromisso hepático grave (ver secção 4.3), uma vez que o telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan nestes doentes.

Adicionalmente, Tolucombi deverá ser usado com precaução em doentes com função hepática deficiente ou doença hepática progressiva, dado que alterações discretas do equilíbrio hidroeletrolítico poderão precipitar um coma hepático. Não se dispõe de qualquer experiência clínica com Tolucombi em doentes que apresentem compromisso hepático.

Hipertensão renovascular
Existe um aumento do risco para o desenvolvimento de hipotensão grave e compromisso renal quando se procede ao tratamento de doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria que irriga um rim único funcionante com medicamentos que influenciam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Compromisso renal e transplante renal
Tolucombi não pode ser usado em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.3). Não se dispõe de qualquer experiência relativa à administração de Tolucombi em doentes com transplante renal recente. A experiência de que se dispõe com Tolucombi em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado é modesta, pelo que se recomenda a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Em doentes com perturbações da função renal, poderá ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos.

Hipovolemia intravascular
Poderá desenvolver-se hipotensão sintomática, especialmente depois da primeira toma, em doentes com depleção de sódio e/ou de volume decorrente de uma terapêutica diurética vigorosa, restrição de sal na dieta, diarreia ou vómitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de Tolucombi.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).
Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.
Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona
Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como, por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), a terapêutica com medicamentos que influenciam este sistema foi associada a hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Aldosteronismo primário
Os doentes que apresentam aldosteronismo primário não respondem habitualmente a medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Tolucombi.

Estenose da válvula aórtica e mitral, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva
À semelhança do que sucede com outros vasodilatadores, está indicada precaução especial em doentes que apresentam estenose aórtica ou mitral ou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.

Efeitos metabólicos e endócrinos
A terapêutica com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glucose, mas pode ocorrer hipoglicemia em doentes diabéticos tratados com insulina ou terapêutica antidiabética e tratamento com telmisartan. Assim, nestes doentes, deve ser considerada a monitorização da glucose sanguínea; ajuste de dose da insulina ou dos antidiabéticos pode ser necessário, quando indicado. A diabetes mellitus oculta poderá tornar-se manifesta durante a terapêutica com tiazídicos.

Um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos foi associado à terapêutica com diuréticos

tiazídicos; todavia, com a posologia de 12,5 mg, presente em Tolucombi, foram notificados apenas efeitos mínimos ou nulos. Nalguns doentes submetidos a terapêutica com tiazídicos poderá ocorrer hiperuricemia ou precipitação de crises de gota.

Desequilíbrio eletrolítico
À semelhança do que sucede com qualquer doente submetido a terapêutica com diuréticos, deverá efetuar-se uma determinação periódica dos níveis dos eletrólitos no soro.
Os tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidroeletrolítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia, e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidroelectrolítico consistem em xerostomia, sede, astenia, letargia, sonolência, agitação, mialgias ou cãibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais tais como náuseas ou vómitos (ver secção 4.8).

- Hipocaliemia

Embora se possa desenvolver hipocaliemia com a administração de diuréticos tiazídicos, a terapêutica simultânea com telmisartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese abundante, em doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e em doentes submetidos concomitantemente a terapêutica com corticoides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secção 4.5).

- Hipercaliemia

Reciprocamente, e devido ao antagonismo dos recetores da angiotensina II (AT1) pelo constituinte telmisartan de Tolucombi, poderá ocorrer hipercaliemia. Embora não tenham sido documentados casos de hipercaliemia clinicamente significativa com Tolucombi, entre os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem-se insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Deverá usar-se de precaução quando se proceder à administração simultânea de Tolucombi e diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio (ver secção 4.5).

- Hiponatremia e alcalose hipoclorémica

Não existem quaisquer dados que indiquem que Tolucombi reduza ou previna a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice de cloretos é habitualmente discreto e, na maior parte dos casos, não exige tratamento.

- Hipercalcemia

Os tiazídicos podem reduzir a excreção de cálcio na urina e provocar um aumento discreto e intermitente dos níveis séricos de cálcio na ausência de doenças conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode ser sinal de hiperparatiroidismo oculto. Deverá proceder-se à suspensão da terapêutica com tiazídicos antes de se efetuarem análises para avaliação da função da paratiroide.

- Hipomagnesemia

Comprovou-se que os tiazídicos aumentam a excreção de magnésio na urina, o que pode provocar hipomagnesemia (ver secção 4.5).

Lactose, sorbitol e sódio
Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém 294,08 mg de sorbitol em cada comprimido, que é equivalente a 5 mg/kg/dia, se o peso corporal for 58,8 kg. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta. O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Os doentes que pesem 58,8 kg ou menos com intolerância à frutose hereditária (HFI) não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Diferenças étnicas
Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, o telmisartan é aparentemente menos eficaz na redução da pressão arterial em doentes de raça negra do que em não negros, possivelmente devido à maior prevalência de baixos níveis de renina na população negra hipertensa.

Outros
À semelhança do que sucede com qualquer agente anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou com doença cardiovascular isquémica poderá provocar um enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Geral
As reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida podem ocorrer em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou de asma brônquica, mas são mais prováveis em doentes com este tipo de história. Foram notificados casos de exacerbação ou ativação de lupus eritematoso sistémico com o uso de diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida.
Têm sido notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se a reação de fotossensibilidade ocorrer durante o tratamento, é recomendada a paragem do tratamento. Se a readministração do diurético for considerada necessária, é recomendada a proteção das áreas expostas ao sol ou raios UVA artificiais.

Efusão coroidal, Miopia aguda e Glaucoma agudo de ângulo fechado
A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem uma diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem horas ou semanas após o início do medicamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário considerar tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular não for controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia às sulfonamidas ou à penicilina.

Cancro da pele não-melanoma
Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda
Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Tolucombi deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS

após a toma de hidroclorotiazida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Lítio
Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Também foram notificados casos raros com os antagonistas dos recetores da angiotensina II (incluindo Tolucombi). A administração concomitante de lítio e Tolucombi não é recomendada (ver secção 4.4). No caso de esta associação ser considerada essencial, aconselha-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante a administração concomitante.

Medicamentos associados a perda de potássio e hipocaliemia (como, por exemplo, outros diuréticos caliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados)
Se estes medicamentos forem prescritos com a combinação telmisartan-hidroclorotiazida, é aconselhável proceder-se à monitorização dos níveis séricos de potássio. Estes medicamentos podem potenciar o efeito da hidroclorotiazida no potássio sérico (ver secção 4.4).

Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio ou induzir hipercaliemia (como, por exemplo, IECAs, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ciclosporina ou outros medicamentos como a heparina de sódio)
Se estes medicamentos forem prescritos com a associação telmisartan-hidroclorotiazida, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio no soro. Com base na experiência obtida com outros medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados pode conduzir a um aumento do potássio sérico pelo que, não é recomendado (ver secção 4.4).

Medicamentos influenciados pelos distúrbios de potássio sérico
Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e ECG quando se procede à administração de Tolucombi com medicamentos influenciados por distúrbios do potássio sérico (por exemplo, glicósidos digitálicos, antiarrítmicos) e os seguintes medicamentos indutores de torsades de pointes (que incluem alguns antiarrítmicos), quando a hipocaliemia é um fator predisponente a torsades de pointes:
- antiarrítmicos classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, cloropromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciememazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- autros: (por exemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Glicósidos digitálicos
A hipomagnesemia ou a hipocaliemia induzida por medicamentos tiazídicos favorece o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (ver secção 4.4).

Digoxina
Quando o telmisartan foi coadministrado com digoxina, foram observados aumentos médios no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%) de digoxina. Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Outros agentes anti-hipertensivos
Telmisartan pode aumentar os efeitos hipotensores de outros agentes anti-hipertensores.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da

angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único medicamentocom ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)
Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos medicamentos antidiabéticos (ver secção 4.4).

Metformina
A metformina deve ser utilizada com precaução: risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional associada à hidroclorotiazida.

Colestiramina e resinas do colestipol
A absorção de hidroclorotiazida diminui na presença de resinas de troca aniónica.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
Os AINEs (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir os efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos e o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Em alguns doentes com compromisso da função renal (por exemplo, doentes desidratados ou doentes idosos com compromisso da função renal), a administração concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar na posterior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, a qual é geralmente reversível. Deste modo, a referida associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes deverão ser adequadamente hidratados e recomenda-se a monitorização da função renal no início e periodicamente durante a terapêutica combinada.

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril conduziu a um aumento da AUC_{0-24} e C_{max} doramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Aminas vasopressoras (como, por exemplo, noradrenalina)
O efeito das aminas vasopressoras pode ser atenuado.

Relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético (como, por exemplo, tubocurarina)
O efeito dos relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Medicamentos utilizados na terapêutica da gota (por exemplo, probenecid, sulfinpirazona e alopurinol)
Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos, dado que hidroclorotiazida pode aumentar os níveis de ácido úrico no soro. Pode ser necessário um aumento da posologia de probenecid ou de sulfinpirazona. A administração simultânea de tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Sais de cálcio
Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio no soro por redução da excreção deste mineral. Caso seja necessário prescrever suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (p. ex., terapêutica com vitamina D), deverá proceder-se à monitorização dos níveis de cálcio no soro e ajustar a dose do suplemento em conformidade.

Beta-Bloqueadores e diazoxida
O efeito hiperglicémico dos bloqueadores-beta e diazoxida pode ser potenciado pelos tiazídicos.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos por diminuição da motilidade gastrintestinal e do ritmo de esvaziamento gástrico.

Amantadina
Os tiazídicos podem aumentar o risco de reações adversas causados pela amantidina.

Agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato)
Os tiazídicos podem diminuir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielosupressivos.

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode-se esperar que os seguintes medicamentos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo o telmisartan: baclofeno, amifostina.
Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool, barbituratos, narcóticos ou antidepressivos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Tolucombi em mulheres grávidas. Estudos efetuados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

A experiência com a hidroclorotiazida durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo de ação farmacológica da hidroclorotiazida, o seu uso durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais como icterícia, perturbação do equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.
A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para o edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeito benéfico no curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para a hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto em situações raras nas quais não pode ser utilizado nenhum outro tratamento.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Tolucombi durante o aleitamento, a terapêutica com Tolucombi não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém nascidos ou prematuros.

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas, causando diurese intensa, podem inibir a produção de leite. A utilização de Tolucombi durante a amamentação não é recomendada. Se Tolucombi for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas tão baixas quanto possível.

Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não foram observados quaisquer efeitos do telmisartan e da hidroclorotiazida na fertilidade de machos e fémeas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tolucombi pode ter influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou sonolência durante a toma de Tolucombi.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O efeito indesejável mais frequentemente notificado são tonturas. Raramente pode ocorrer angioedema grave (≥ 1 /10,000 a <1/1,000).

A incidência global de reações adversas notificados com telmisartan/hidroclorotiazida 80 mg/25 mg foi comparável com telmisartan/hidroclorotiazida 80 mg/12,5 mg. A incidência de reações adversas relacionadas com a dose não foi estabelecida e não se demonstrou qualquer correlação entre estes e o sexo, a idade ou a raça dos doentes.

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas em todos os ensaios clínicos e que ocorrem mais frequentemente ($p \leq 0,05$) em doentes tratados com telmisartan mais hidroclorotiazida do que com placebo encontram-se descritas na tabela seguinte de acordo com as classes de sistemas de órgãos. As reações adversas esperadas com cada um dos componentes administrado individualmente mas que não foram observadas em ensaios clínicos podem ocorrer durante o tratamento com Tolucombi.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1,000 a <1/100); raros (≥1/10,000 a <1/1,000); muito raros (<1/10,000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e infestações
Raros: Bronquite, faringite, sinusite

Doenças do sistema imunitário
Raros: Exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico [1]

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Hipocaliemia
Raros: Hiperuricemia, hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico
Pouco frequentes: Ansiedade
Raros: Depressão

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: Tonturas
Pouco frequentes: Síncope, parestesia
Raros: Insónia, perturbação do sono

Afeções oculares
Raros: Alteração da visão, visão turva

Afeções do ouvido e do labirinto
Pouco frequentes: Vertigens

Cardiopatias
Pouco frequentes: Taquicardia, arritmias

Vasculopatias
Pouco frequentes: Hipotensão, hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia
Raros: Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)

Doenças gastrointestinais
Pouco frequentes: Diarreia, xerostomia, flatulência
Raros: Dor abdominal, obstipação, dispepsia, vómito, gastrite

Afeções hepatobiliares
Raros: Alteração da função hepática/perturbação hepática [2]

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Raros: Angioedema (também com resultado fatal), eritema, prurido, erupção cutânea, hiperidrose, urticária

Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso
Pouco frequentes: Dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Raros: Artralgia, cãibras musculares, dor nos membros

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Pouco frequentes: Disfunção eréctil

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Pouco frequentes: Dor no peito
Raros: Doença do tipo gripal, dor

Exames complementares de diagnóstico
Pouco frequentes: Aumento do ácido úrico sérico
Raros: Aumento da creatinina sérica, aumento da creatinina fosfoquinase sérica, aumento das enzimas hepáticas

1: Com base na experiência pós-comercialização
2: Para descrições adicionais, ver sub-secção *"Descrição das reações adversas selecionadas"*

Informação adicional sobre os constituintes individuais
As reações adversas previamente notificadas com cada um dos componentes individuais poderão ser potenciais reações adversas de Tolucombi, mesmo não tendo sido observados em estudos clínicos.

Telmisartan:
As reações adversas ocorreram com frequência similar em doentes tratados com telmisartan e com placebo.

A incidência global de reações adversas notificadas com telmisartan (41,4%) foi geralmente comparável ao placebo (43,9%) em ensaios controlados com placebo. As seguintes reações adversas listadas abaixo, foram recolhidas através de ensaios clínicos em doentes tratados com telmisartan para a hipertensão ou doentes com 50 anos ou mais com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares.

Infeções e infestações
Pouco frequentes: Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário incluindo cistite
Raros: Sepsis incluindo resultado fatal [3]

Doenças do sangue e do sistema linfático
Pouco frequentes: Anemia
Raros: Eosinofilia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário
Raros: Hipersensibilidade, reações anafiláticas

Doenças do metabolismo e da nutrição
Pouco frequentes: Hipercaliemia
Raros: Hipoglicemia (em doentes diabéticos)

Cardiopatias
Pouco frequentes: Bradicardia

Doenças do sistema nervoso
Raros: Sonolência

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Tosse
Muito raros: Doença pulmonar intersticial [3]

Doenças gastrointestinais
Raro: Desconforto gástrico

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Raros: Eczema, erupção causada pelo medicamento, erupção cutânea tóxica

Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso
Raros: Artroses, dor nos tendões

Doenças renais e urinárias
Pouco frequentes: Compromisso renal (incluindo insuficiência renal aguda)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Pouco frequentes: Astenia

Exames complementares de diagnóstico
Raros: Diminuição da hemoglobina

3: Para descrições adicionais, ver sub-secção *"Descrição das reações adversas selecionadas"*

Hidroclorotiazida:
A hidroclorotiazida pode causar ou exacerbar hipovolemia, o que pode conduzir a desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

As reações adversas de frequência desconhecida notificadas com o uso de hidroclorotiazida em monoterapia incluem:

Infeções e infestações
Desconhecido: Sialoadenite

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)
Desconhecido: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Doenças do sangue e sistema linfático
Raros: Trombocitopenia (por vezes com púrpura)
Desconhecido: Anemia aplástica, anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea, leucopenia, neutropenia, agranulocitose

Doenças do sistema imunitário
Desconhecido: Reações anafiláticas, hipersensibilidade

Doenças endócrinas
Desconhecido: Controlo inadequado da diabetes mellitus

Doenças do metabolismo e da nutrição
Frequentes: Hipomagnesemia
Raros: Hipercalcemia
Muito raros: Alcalose hipoclorémica
Desconhecido: Anorexia, diminuição do apetite, desequilíbrio eletrólito, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia

Perturbações do foro psiquiátrico
Desconhecido: Agitação psicomotora

Doenças do sistema nervoso
Raros: Cefaleia
Desconhecido: Tontura ligeira

Afeções oculares
Desconhecido: Xantopsia, efusão coroidal, miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado

Vasculopatias
Desconhecido: Vasculite necrosante

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Muito raros: Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Náuseas
Desconhecido: Pancreatite, desconforto gástrico

Afeções hepatobiliares

Desconhecido: Icterícia hepatocelular, icterícia colestática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Desconhecido: Síndrome de Lúpus, reações de fotossensibilidade, vasculite cutânea, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme

Afeções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso
Desconhecido: Fraqueza

Doenças renais e urinárias
Desconhecido: Nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Desconhecido: Pirexia

Exames complementares de diagnóstico
Desconhecido: Aumento dos triglicéridos

Descrição das reações adversas selecionadas

Alteração da função hepática / perturbação hepática
A maior parte dos casos de alteração da função hepática / perturbação hepática resultantes da experiência pós-comercialização ocorreram em doentes Japoneses. Os doentes Japoneses são mais suscetíveis de sofrer estas reações adversas.

Sepsis
No ensaio PRoFESS, foi observada uma incidência de sepsis aumentada com o telmisartan, comparativamente ao placebo. O acontecimento pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido (ver secção 5.1).

Doença pulmonar intersticial
Foram notificados, a partir de experiência pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial em associação temporária com a toma de telmisartan. Não foi, no entanto, estabelecida uma relação causal.

Cancro da pele não-melanoma
Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Dispõe-se de informação limitada relativa à sobredosagem com telmisartan no homem. O grau de remoção de hidroclorotiazida por hemodiálise não se encontra estabelecido.

Sintomas
As manifestações mais proeminentes de uma sobredosagem com telmisartan consistem em hipotensão e taquicardia; também foram notificadas bradicardia, vertigem, vómitos, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda. A sobredosagem com hidroclorotiazida é associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia, decorrentes de uma diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem consistem em náuseas e sonolência. A hipocaliemia poderá induzir espasmos musculares e/ou agravamento de arritmias cardíacas associadas à administração

concomitante de glicósidos digitálicos ou de alguns medicamentos antiarrítmicos.

Tratamento
O telmisartan não é removido por hemodiálise. O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vómito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes com acção sobre o sistema renina-angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina II e diuréticos, código ATC: C09DA07.

Tolucombi é uma combinação entre um antagonista dos recetores da angiotensina II, telmisartan, e um diurético tiazídico, hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias apresenta um efeito anti-hipertensor aditivo, proporcionando uma redução dos níveis da pressão arterial em maior grau do que qualquer dos componentes em monoterapia. Tolucombi em toma única diária induz reduções eficazes e suaves dos níveis de pressão arterial ao longo do intervalo posológico terapêutico.

Mecanismo de ação
Telmisartan é um antagonista eficaz e específico dos recetores da angiotensina II subtipo 1 por via oral. Telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. Telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. Telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. Telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados por telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos por telmisartan. Telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. Telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie os efeitos adversos mediados pela bradiquinina.
Uma dose de 80 mg de telmisartan administrada a voluntários saudáveis inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo subjacente ao efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não se encontra completamente esclarecido. Os tiazídicos atuam sobre os mecanismos tubulares renais de reabsorção eletrolítica, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina no plasma e aumenta a secreção de aldosterona, com aumentos consequentes do potássio na urina e da perda de bicarbonatos, e diminuições do potássio sérico. Presumivelmente através de um bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a administração simultânea de telmisartan tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre decorridas 2 horas, e o efeito de pico é registado decorridas cerca de 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento da hipertensão essencial
Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente no decurso de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4-

8 semanas após o início do tratamento, mantendo-se durante a terapêutica prolongada. O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a administração e inclui as últimas 4 horas antes da toma seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial efetuadas em ambulatório. Tal é confirmado por medições efetuadas no momento de efeito máximo e imediatamente antes da toma seguinte (rácios entre o vale e o pico consistentemente acima de 80%, observados após tomas de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo).

Em doentes com hipertensão arterial, telmisartan reduz a pressão arterial sistólica e diastólica sem afetar a taxa de pulso. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de medicamentos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando telmisartan com amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Num ensaio clínico controlado duplamente cego (eficácia avaliada em 687 doentes), foi demonstrado um efeito significativo na diminuição da pressão arterial em 2,7/1,6 mmHg (PAS/PAD) com a combinação 80 mg/25 mg comparativamente ao tratamento continuado com a combinação 80 mg/12,5 mg, em doentes que não respondiam à combinação 80 mg/12,5 mg (diferença das médias ajustadas desde o valor basal). Num ensaio de seguimento com a combinação 80 mg/25 mg, a pressão arterial diminuiu ainda mais (resultando numa redução total de 11,5/9,9 mmHg (PAS/PAD).

Numa análise combinada de dois ensaios clínicos semelhantes, com duração de 8 semanas, duplamente cegos, controlados por placebo *vs*. valsartan/hidroclorotiazida 160 mg/25 mg (eficácia avaliada em 2121 doentes) foi demonstrado um efeito significativamente superior da diminuição da pressão arterial em 2,2/1,2 mmHg (PAS/PAD) (diferença das médias ajustadas desde o valor basal, respetivamente) a favor da combinação telmisartan /hidroclorotiazida 80 mg/25 mg.

Após interrupção abrupta da terapêutica com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem sinais de hipertensão rebound.
Em ensaios clínicos que comparam diretamente as duas terapêuticas anti-hipertensoras, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Prevenção cardiovascular
ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) comparou os efeitos do telmisartan, ramipril e da associação de telmisartan e ramipril nos *outcomes* cardiovasculares, numa população de risco para eventos cardiovasculares constituída por 25.620 doentes com idade igual ou superior a 55 anos com histórico de doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, doença arterial periférica ou diabetes mellitus tipo 2 com evidência de lesão em órgãos-alvo (por exemplo, retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria).

Os doentes foram aleatorizados num dos seguintes três grupos de tratamento: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ou associação telmisartan 80 mg com ramipril 10 mg (n = 8502), e foram seguidos durante um período médio de observação de 4,5 anos.

O telmisartan mostrou um efeito semelhante ao ramipril na redução do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva. A incidência do *endpoint* primário foi semelhante nos grupos com telmisartan (16,7%) e com ramipril (16,5%). O risco relativo para o telmisartan *vs* ramipril foi de 1,01 (97,5% IC 0,93 - 1,10, p (não-inferioridade) = 0,0019, com uma margem de 1,13). A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 11,6% e de 11,8 % entre os doentes tratados com telmisartan e ramipril, respetivamente.

Telmisartan apresentou uma eficácia semelhante ao ramipril no *endpoint* secundário pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e AVC não fatal [0,99 (97,5% IC 0,90- 1,08), p (não-inferioridade) = 0,0004], o *endpoint* primário do estudo de referência HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) que investigou o efeito do ramipril *vs* placebo.

O estudo TRANSCEND aleatorizou doentes intolerantes a IECA, em tudo o resto com critérios de inclusão semelhantes ao ONTARGET, para telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), ambos administrados adicionalmente ao tratamento padrão. O período médio de seguimento foi de 4 anos e 8 meses. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na incidência do *endpoint* primário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) [15,7% no telmisartan e 17,0% no grupo placebo, com um risco relativo de 0,92 (IC 95% 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Houve evidência de um benefício de telmisartan comparativamente ao placebo no *endpoint* secundário composto pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal [0,87 (IC 95% 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Não houve nenhuma evidência de benefício na mortalidade cardiovascular (risco relativo de 1,03, IC 95% 0,85 - 1,24).

A tosse e o angioedema foram reportados menos frequentemente nos doentes tratados com telmisartan do que nos doentes tratados com ramipril, enquanto que a hipotensão foi reportada mais frequentemente com telmisartan.

A associação de telmisartan com ramipril não acrescentou benefício adicional sobre ramipril ou telmisartan isoladamente. A mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas foram numericamente superiores com a associação. Adicionalmente, verificou-se uma incidência significativamente superior de hipercaliemia, insuficiência renal, hipotensão e síncope no braço de tratamento com a associação. Por conseguinte, a utilização de uma associação de telmisartan e ramipril não é recomendada nesta população.

No ensaio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes"(PRoFESS), em doentes com 50 anos ou mais, que sofreram recentemente um AVC, foi observada uma incidência aumentada de sepsis com o telmisartan comparativamente ao placebo, 0,70% *vs* 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confiança a 95%: 1,00-2,06)]; a incidência de casos de sepsis fatais foi aumentada para doentes a tomar telmisartan (0,33%) *vs* doentes a tomar placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confiança a 95%: 1,14-3,76)]. O aumento observado na taxa de ocorrência de sepsis associada com o uso de telmisartan pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.
O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.
Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.
Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.
O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Estudos epidemiológicos mostraram que a terapêutica prolongada com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbilidade cardiovascular.

Os efeitos da combinação de dose fixa telmisartan/hidroclorotiazida na mortalidade e morbilidade cardiovasculares são presentemente desconhecidos.

Cancro da pele não-melanoma
Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ (≥50 000 mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e telmisartan em voluntários saudáveis não parece exercer qualquer efeito sobre a farmacocinética individual de cada medicamento.

Absorção
Telmisartan: Após administração por via oral, as concentrações de pico de telmisartan são atingidas num período entre 30 minutos e 1,5 h depois da toma. A biodisponibilidade absoluta de telmisartan a 40 mg e 160 mg foi de 42% e 58%, respetivamente. Os alimentos reduzem ligeiramente a biodisponibilidade de telmisartan, com uma redução da área debaixo da curva de tempo-concentração plasmática (AUC) de cerca de 6% com o comprimido de 40 mg e de aproximadamente 19% após uma dose de 160 mg. Decorridas 3 horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, independentemente de telmisartan ser administrado em jejum ou com os alimentos. Não se prevê que a discreta redução da AUC provoque uma redução da eficácia terapêutica. Telmisartan não sofre uma acumulação significativa no plasma após administração repetida.
Hidroclorotiazida: Após administração por via oral de Tolucombi, as concentrações de pico de hidroclorotiazida são atingidas num período entre 1 e 3 horas depois da toma. Com base na excreção renal cumulativa de hidroclorotiazida, a sua biodisponibilidade absoluta foi de aproximadamente 60%.

Distribuição
Telmisartan liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente de equilíbrio de telmisartan é de aproximadamente 500 litros, indicando ligação tecidular adicional.
Hidroclorotiazida apresenta uma ligação de 68% às proteínas plasmáticas, e o seu volume de distribuição aparente é de 0,83 a 1,14 l/kg.

Biotransformação
Telmisartan: Telmisartan é metabolizado por conjugação, dando origem a um acil-glucorónido farmacologicamente inativo. O glucorónido do composto principal é o único metabolito identificado no homem. Após administração de uma dose única de telmisartan marcado com 14C, o glucorónido representa aproximadamente 11% da radioatividade medida no plasma. As isoenzimas do citocromo P450 não se encontram envolvidas no metabolismo de telmisartan.
Hidroclorotiazida: Hidroclorotiazida não é metabolizada no homem.

Eliminação

Telmisartan: Após administração de telmisartan marcado com ^{14}C por via intravenosa ou oral, a maior parte da dose administrada (> 97%) foi eliminada nas fezes por excreção biliar. Só se detetaram quantidades mínimas na urina. A depuração plasmática total de telmisartan após administração por via oral foi > 1500 ml/min. A semivida de eliminação terminal foi >20 horas.
A hidroclorotiazida é excretada quase completamente como medicamentoinalterado na urina. Cerca de 60% da dose oral é eliminada decorridas 48 horas. A depuração renal é de aproximadamente 250 a 300 ml/min. A semivida de eliminação terminal de hidroclorotiazida é de 10-15 horas.

Linearidade/não linearidade
Telmisartan: a farmacocinética de telmisartan administrado por via oral é não linear com doses que variam entre 20 – 160 mg com aumentos mais do que proporcionais das concentrações plasmáticas ($C_{máx}$ e AUC) com doses crescentes.
A hidroclorotiazida exibe uma farmacocinética linear

Idosos
A farmacocinética do telmisartan não difere entre o idoso e os doentes com menos de 65 anos de idade.

Género
As concentrações plasmáticas de telmisartan são habitualmente 2 a 3 vezes mais elevadas na mulher do que no homem. Todavia, nos ensaios clínicos realizados não se registou qualquer aumento significativo da resposta da pressão arterial ou da incidência de hipotensão ortostática na mulher. Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Observou-se uma tendência para concentrações plasmáticas mais elevadas de hidroclorotiazida na mulher do que no homem. Não se considera que tal apresente significado clínico.

Compromisso renal
A excreção renal não contribui para a depuração de telmisartan. Com base na modesta experiência obtida em doentes apresentando compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina de 30–60 ml/min, média de cerca de 50 ml/min), não se torna necessário proceder a nenhum ajuste posológico em doentes com diminuição da função renal. Telmisartan não é removido do sangue por hemodiálise. Em doentes com perturbação da função renal, a taxa de eliminação de hidroclorotiazida diminui. Num estudo típico efetuado com doentes apresentando uma depuração de creatinina média de 90 ml/min, a semivida de eliminação de hidroclorotiazida aumentou. Em doentes funcionalmente anéfricos, a semivida de eliminação é de cerca de 34 horas.

Compromisso hepático
Estudos farmacocinéticos efetuados em doentes com compromisso hepático demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta até perto de 100%. A semivida de eliminação não se altera em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos adicionais com a combinação de dose fixa 80 mg/25 mg.

Estudos prévios de segurança pré-clínica efetuados com a administração simultânea de telmisartan e hidroclorotiazida em ratos e cães normotensos, com doses que produziram uma exposição comparável à conferida pelo intervalo terapêutico clínico não se associaram a quaisquer resultados adicionais que não tivessem sido já observados com a administração de qualquer das substâncias em monoterapia. Não se registaram quaisquer resultados toxicológicos relevantes para o uso terapêutico no homem.

Os resultados toxicológicos já conhecidos com base nos estudos pré-clínicos efetuados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas dos recetores da angiotensina II foram os seguintes: uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), aumento da atividade da renina plasmática, hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares e lesão da mucosa gástrica. Foi possível prevenir/melhorar as lesões gástricas com suplementos orais de solução

de cloreto de sódio e alojamento em grupo dos animais. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Considera-se que estes resultados se devem à atividade farmacológica de telmisartan.

Não foi encontrada uma evidência clara de efeito teratogénico, no entanto, com doses tóxicas de telmisartan, foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal da descendência, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura do olho.
Telmisartan não mostrou qualquer sinal de mutagenicidade e de atividade clastogénica significativa em estudos efetuados *in vitro*, nem qualquer evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos. Os estudos efetuados com hidroclorotiazida mostraram sinais equívocos a favor de um efeito genotóxico ou carcinogénico nalguns modelos experimentais.
Relativamente ao potencial fetotóxico da combinação telmisartan/hidroclorotiazida, ver secção 4.6.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Manitol
Meglumina
Povidona (K30)
Sílica coloidal anidra
Hidróxido de sódio (E524)
Fumarato sódico de estearilo
Sorbitol (E420)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blisters (película de OPA/Alu/PVC//película de Alu): 3 anos
Blisters (película de OPA/Alu/PE com exsicante//película de Alu): 2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters (película de OPA/Alu/PVC//película de Alu): 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 comprimido por embalagem.
Blisters (película de OPA/Alu/PE com exsicante//película de Alu): 14 x 1 e 98 x 1 comprimido por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de março de 2013.
Data da última renovação: 8 de janeiro de 2018.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

Deve ser apresentado um PGR atualizado até prazo acordado com o CHMP.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sorbitol (E420).
Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido.

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu):
14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
30 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
60 x 1 comprimido
84 x 1 comprimido
90 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido

Blister (OPA/Alu/PE com exsicante//Alu):
14 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Apenas nos blisters com 7 comprimidos
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SAB
DOM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sorbitol (E420).
Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido.

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu):
14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
30 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
60 x 1 comprimido
84 x 1 comprimido
90 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido

Blister (OPA/Alu/PE com exsicante//Alu):
14 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Apenas nos blisters com 7 comprimidos
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SAB
DOM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sorbitol (E420).
Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido.

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu):
14 x 1 comprimido
28 x 1 comprimido
30 x 1 comprimido
56 x 1 comprimido
60 x 1 comprimido
84 x 1 comprimido
90 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido
100 x 1 comprimido

Blister (OPA/Alu/PE com exsicante//Alu):
14 x 1 comprimido
98 x 1 comprimido

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tolucombi 80 mg/25 mg genérico

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Apenas nos blisters com 7 comprimidos
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SAB
DOM

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimidos
Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimidos
Tolucombi 80 mg/25 mg comprimidos
telmisartan/hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tolucombi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tolucombi
3. Como tomar Tolucombi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tolucombi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tolucombi e para que é utilizado

Tolucombi é uma combinação de duas substâncias ativas, telmisartan e hidroclorotiazida, num comprimido. Estas duas substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- O telmisartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina II. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo, que contrai os vasos sanguíneos aumentando assim a sua pressão arterial. O telmisartan bloqueia este efeito da angiotensina II, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuindo consequentemente a sua pressão arterial.

- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos denominados diuréticos tiazídicos que induzem um aumento do seu débito urinário, levando a uma redução da sua pressão arterial.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode danificar os vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode por vezes causar ataques cardíacos, insuficiência cardíaca ou renal, acidentes vasculares cerebrais ou cegueira. Habitualmente não existem sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Assim, é importante medir regularmente a pressão arterial para verificar se esta se encontra dentro dos valores normais.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) é utilizado para tratar a pressão arterial elevada (hipertensão essencial) em adultos que não têm a pressão arterial suficientemente controlada com o telmisartan usado em monoterapia.
Tolucombi (80 mg/25 mg) é utilizado para tratar a pressão arterial elevada (hipertensão essencial) em adultos que não têm a pressão arterial adequadamente controlada com Tolucombi 80 mg/12,5 mg ou em doentes que tenham sido previamente estabilizados com telmisartan e hidroclorotiazida dado separadamente.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tolucombi

Não tome Tolucombi

- se tem alergia ao telmisartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia à hidroclorotiazida ou a qualquer outro medicamento derivado das sulfonamidas.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Tolucombi no início da gravidez – ver secção Gravidez.)
- se tem problemas hepáticos graves, tais como colestase ou obstrução biliar (problemas relacionados com a drenagem da bílis do fígado e vesícula biliar), ou qualquer outra doença hepática grave.
- se tem uma doença renal grave.
- se o seu médico determinar que tem baixos níveis de potássio ou elevados níveis de cálcio no sangue que não melhoram com tratamento.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Se alguma das situações acima se aplica ao seu caso, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tolucombi.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de tomar Tolucombi se sofre ou sofreu de alguma das seguintes condições ou doenças:
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode ocorrer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência em sais devido a terapêutica com diuréticos (comprimidos diuréticos), dieta pobre em sal, diarreia, vómitos ou hemodiálise.
- Doença renal ou transplante renal.
- Estenose da artéria renal (contração dos vasos sanguíneos de um ou de ambos os rins).
- Doença do fígado.
- Problemas cardíacos.
- Diabetes.
- Gota.
- Níveis de aldosterona aumentados (retenção de água e sal no organismo acompanhada por desequilíbrio de vários minerais no sangue).
- Lúpus eritematoso sistémico (também denominado “lúpus” ou “LES”), uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo.
- A substância ativa hidroclorotiazida pode causar uma reação não usual, que leva a uma diminuição da visão e dor ocular. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no seu olho e podem acontecer horas ou semanas após tomar Tolucombi. Se não for tratada, pode levar a dano permanente da visão.
- Caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Tolucombi.
- Se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Tolucombi, procure assistência médica imediatamente.

Fale com o seu médico antes de tomar Tolucombi se está a tomar:
- digoxina.
- algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Tolucombi não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção

Gravidez).

O tratamento com hidroclorotiazida pode causar um desequilíbrio eletrolítico no seu corpo. Os sintomas típicos do desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos incluem secura da boca, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores ou cãibras musculares, náuseas (má disposição), vómitos, cansaço muscular e uma frequência cardíaca rápida e anómala (superior a 100 batimentos por minuto). Caso sinta qualquer destes sintomas deverá comunicá-lo ao seu médico.

Deve também informar o seu médico, se sentir um aumento da sensibilidade cutânea ao sol, com sintomas de queimadura solar (tais como vermelhidão, comichão, inchaço, formação de bolhas) que ocorram mais rapidamente do que o normal.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deverá informar o seu médico que se encontra a tomar Tolucombi.

Tolucombi pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial em doentes de raça negra.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.
Ver também a informação sob o título "Não tome Tolucombi".

Crianças e adolescentes
Não é recomendada a utilização de Tolucombi em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Outros medicamentos e Tolucombi
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses medicamentos ou tomar outras precauções. Nalguns casos, pode ter de parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se principalmente aos medicamentos indicados abaixo, tomados simultaneamente com:
- Medicamentos que contenham lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos associados a baixa concentração de potássio no sangue (hipocaliemia), tais como outros diuréticos ('comprimidos diuréticos'), laxantes (por exemplo, óleo de rícino), corticosteroides (por exemplo, prednisona), ACTH (uma hormona), anfotericina (um medicamento antifúngico), carbenoxolona (utilizado para tratar úlceras bucais), penicilina G sódica (um antibiótico), e ácido salicílico e derivados.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio, inibidores da ECA, ciclosporina (um medicamento imunossupressor) e outros medicamentos, tais como heparina sódica (um anticoagulante).
- Medicamentos que sejam afetados por alterações dos níveis de potássio no sangue, tais como medicamentos para o coração (por exemplo, digoxina) ou medicamentos para controlar o ritmo do seu coração (por exemplo, quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol), medicamentos utilizados para distúrbios mentais (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e outros medicamentos tais como certos antibióticos (por exemplo, esparfloxacina, pentamidina) ou determinados medicamentos utilizados para tratar reações alérgicas (por exemplo, terfenadina)..
- Medicamentos para o tratamento da diabetes (insulinas ou agentes orais tais como metformina).
- Colestiramina e colestipol, medicamentos utilizados para reduzir os níveis de gordura no sangue.
- Medicamentos para aumentar a pressão arterial, tais como noradrenalina.
- Relaxantes musculares como a tubocurarina.
- Suplementos de cálcio e/ou suplementos de vitamina D.
- Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar uma variedade de doenças tais como cólicas gastrointestinais, espasmos da bexiga, asma, enjoo de movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar em anestesia) tais como atropina e biperideno.
- Amantadina (medicamento usado para tratar a doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- Outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial elevada, corticosteróides,

analgésicos (tais como os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), medicamentos para o tratamento do cancro, gota ou artrite.
- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos "Não tome Tolucombi" e "Advertências e precauções").
- Digoxina.

Tolucombi pode aumentar o efeito redutor da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial ou de medicamentos com potencial de redução da pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina). Ademais, a pressão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos. Pode percecionar isto como tonturas ao levantar-se. Deve consultar o seu médico, se precisa de ajustar a dose dos outros medicamentos, enquanto estiver a tomar Tolucombi.

O efeito de Tolucombi pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno).

Tolucombi com alimentos e álcool

Tolucombi pode ser tomado com ou sem alimentos.
Evite o consumo de álcool antes de falar com o seu médico. O álcool pode provocar uma descida maior da pressão arterial e/ou aumentar o risco de ficar com tonturas ou com sensação de desmaio.

Gravidez e amamentação

Gravidez
Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Tolucombi antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Tolucombi. Tolucombi não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação
Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Tolucombi não está recomendado em mães a amamentar; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Algumas pessoas referem tonturas ou cansaço quando tomam Tolucombi. Se se sentir tonto ou cansado, não conduza ou utilize máquinas.

Tolucombi contém lactose, sorbitol e sódio
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg contém 147,04 mg de sorbitol em cada comprimido, que é equivalente a 5 mg/kg/dia, se o peso corporal for 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg e Tolucombi 80 mg/25 mg contém 294,08 mg de sorbitol em cada comprimido, que é equivalente a 5 mg/kg/dia, se o peso corporal for 58,8 kg.
Doentes que pesem 58,8 kg ou menos devem ter em consideração que o sorbitol é uma fonte de frutose e se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Tolucombi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora. Pode tomar Tolucombi com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água ou outra bebida não-alcoólica. É importante que tome Tolucombi todos os dias, até indicação em contrário por parte do seu médico.

Se o seu fígado não estiver a trabalhar adequadamente, a dose habitual não deve exceder os 40 mg/12,5 mg uma vez ao dia.

Se tomar mais Tolucombi do que deveria
Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos pode sentir diminuição da pressão arterial e batimento cardíaco acelerado. Também foram notificados batimento cardíaco lento, tonturas, vómitos e diminuição da função renal, incluindo insuficiência renal. Devido à hidroclorotiazida também podem ocorrer diminuição acentuada da pressão arterial e diminuição dos níveis de potássio no sangue, o que pode resultar em náuseas, sonolência e cãibras musculares, e/ou batimentos cardíacos irregulares associados ao uso concomitante com outros medicamentos, tais como os digitálicos ou certos tratamentos antiarrítmicos. Contacte o seu médico ou farmacêutico, ou as urgências do hospital mais próximo imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Tolucombi
Caso se esqueça de tomar uma dose, não se preocupe. Tome-a logo que se lembre e mantenha o regime de tratamento como anteriormente. Se não tomar o seu comprimido durante um dia, tome a sua dose normal, no dia seguinte. **Não** tome um comprimido a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis* (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”) é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema), formação de bolhas e descamação da camada superior da pele (necrólise epidérmica tóxica); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) ou de frequência desconhecida (necrólise epidérmica tóxica), mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Tolucombi.

Efeitos indesejáveis possíveis deTolucombi:

<u>Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):</u>
Tonturas.

Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Diminuição dos níveis de potássio no sangue, ansiedade, desmaio (síncope), sensação de formigueiro, sensação de picadas de agulhas (parestesia), sensação de "cabeça à roda" (vertigens), batimento cardíaco acelerado (taquicardia), alterações do ritmo cardíaco, tensão arterial baixa, uma queda brusca da pressão sanguínea quando se levanta, falta de ar (dispneia), diarreia, boca seca, flatulência (libertação de gases), dor nas costas, espasmos musculares, dores musculares, disfunção eréctil (incapacidade de obter ou manter uma ereção), dor no peito, aumento dos níveis de ácido úrico no sangue.

Os efeitos indesejáveis raros podem incluir (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Inflamação do pulmão (bronquite), ativação ou agravamento de lúpus eritematoso sistémico (uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo, o que causa dor nas articulações, erupção na pele e febre); dor de garganta, sinusite (inflamação dos seios perinasais), sensação de tristeza (depressão); dificuldade em adormecer (insónia), visão alterada, dificuldade em respirar, dor abdominal, prisão de ventre, inchaço abdominal (dispepsia), sentir-se doente (vómitos), inflamação do estômago (gastrite), alteração da função hepática (os doentes japoneses são mais suscetíveis de sofrer este efeito secundário), vermelhidão na pele (eritema), reações alérgicas, tais como comichão ou erupção cutânea, aumento da sudação, urticária, dor nas articulações (artralgia) e dor nas extremidades, cãibras musculares, doença do tipo gripal, dor, níveis baixos de sódio, aumento dos níveis de creatinina, enzimas hepáticas ou creatinina fosfoquinase no sangue.

As reações adversas notificadas com cada um dos constituintes individuais podem constituir potenciais reações adversas de Tolucombi, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos com este medicamento.

Telmisartan
Em doentes a tomar telmisartan isolado, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
Infeção do trato respiratório superior (p. ex.: garganta inflamada, sinusite, constipação), infeções do trato urinário, deficiência em células vermelhas do sangue (anemia), níveis elevados de potássio, batimento cardíaco lento (bradicardia), compromisso renal incluindo insuficiência renal aguda, fraqueza, tosse.

Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Contagem de plaquetas baixa (trombocitopenia), aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática, erupção cutânea causada pelo medicamento), níveis baixos de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), mal-estar no estômago, eczema (uma alteração da pele), artroses, inflamação dos tendões, diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea), sonolência.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial)**

* O acontecimento pode ter ocorrido por acaso ou pode estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

** Casos de cicatrização progressiva do tecido pulmonar foram notificados durante a toma de telmisartan. No entanto, não se sabe se o telmisartan é a causa.

Hidroclorotiazida
Em doentes a tomar hidroclorotiazida isolada, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
Enjoos (náuseas), nível baixo de magnésio no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
Redução no número de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de hemorragias ou de nódoas negras (pequenas marcas roxo-avermelhadas na pele ou noutros tecidos causadas por uma hemorragia), nível elevado de cálcio no sangue, dores de cabeça.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
pH aumentado (distúrbio no equilíbrio ácido-base) devido a um baixo nível de cloreto no sangue, insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

Os efeitos indesejáveis de frequência desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
Inflamação da glândula salivar, cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma), diminuição do número (ou mesmo ausência) de células no sangue, incluindo contagem baixa de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática), diminuição ou perda de apetite, agitação, sensação de cabeça vazia, visão turva ou amarelada, diminuição da visão e dor ocular (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou miopia aguda ou glaucoma agudo de ângulo fechado), inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite necrosante), inflamação do pâncreas, mal-estar no estômago, coloração amarela da pele ou olhos (icterícia), síndrome tipo lúpus (uma situação que mimetiza uma doença chamada lúpus eritematoso sistémico em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo); alterações cutâneas, tais como inflamação dos vasos sanguíneos na pele, aumento da sensibilidade à luz solar, erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (possíveis sinais de eritema multiforme), fraqueza, inflamação dos rins ou compromisso da função renal, glucose na urina (glicosúria), febre, compromisso do equilíbrio eletrolítico, níveis elevados de colesterol no sangue, diminuição do volume sanguíneo, aumento dos níveis de glucose no sangue, dificuldade em controlar os níveis de glucose no sangue/urina em doentes com diagnóstico de diabetes mellitus, ou gordura no sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tolucombi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tolucombi
- As substâncias ativas são telmisartan e a hidroclorotiazida.
  Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
  Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 25 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são: hidroxipropilcelulose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, manitol, meglumina, povidona (K30), óxido de ferro vermelho (E172) – apenas nos comprimidos a 40 mg/12,5 mg e a 80 mg/12,5 mg, sílica anidra coloidal, hidróxido de sódio (E524), fumarato sódico de estearilo, sorbitol (E420) e óxido de ferro amarelo (E172) – apenas nos comprimidos a 80 mg/25 mg. Ver secção 2 "Tolucombi contém lactose, sorbitol e sódio".

Qual o aspeto de Tolucombi e conteúdo da embalagem
Comprimidos a 40 mg/12,5 mg: Comprimido biconvexo de duas camadas, oval, com um lado branco a quase branco ou branco rosado e o outro lado de cor rosa marmoreado, com dimensões 15 mm x 7 mm.
Comprimidos a 80 mg/12,5 mg: Comprimido biconvexo de duas camadas, oval, com um lado branco a quase branco ou branco rosado e o outro lado de cor rosa marmoreado, com dimensões 18 mm x 9 mm.
Comprimidos a80 mg/25 mg: Comprimido biconvexo de duas camadas, oval, com um lado branco ou branco amarelado e o outro lado de cor amarelo marmoreado, com dimensões 18 mm x 9 mm.

Blisters (OPA/Alu/PVC//Alu): 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 comprimido por embalagem.
Blisters (OPA/Alu/PE com exsicante//Alu): 14 x 1 e 98 x 1 comprimido por embalagem.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

Fabricantes
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polónia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

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

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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: + 354 534 3500

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

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

Portugal
KRKA Farmacêutica, 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 (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu