

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 168,64 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A1 numa das faces e com o logotipo da companhia sobre a face branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 40 mg/5 mg é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina 5 mg isoladamente.

#### Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Twynsta que contém as mesmas doses dos componentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é um comprimido de 80 mg telmisartan/10 mg amlodipina por dia. Este medicamento está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns doentes, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 40 mg/5 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com 5 mg de amlodipina isoladamente.

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Twynsta 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensora esperada.

#### Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Twynsta contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia.

#### Idosos (>65 anos)

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

#### Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

#### Compromisso hepático

Twynsta está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de telmisartan/ amlodipina em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral

Twynsta pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Twynsta seja tomado com um pouco de líquido.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio, hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan/ amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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. Nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. 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).

##### Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada. Telmisartan/ amlodipina deverá ser usado com precaução nestes doentes.

##### Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcionante são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

##### Insuficiência renal e transplante renal

Quando telmisartan/ amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/ amlodipina em doentes com transplante renal recente. O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

##### Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com telmisartan/ amlodipina, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

##### 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, hipercalemia 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

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

### Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por norma não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

### Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de telmisartan/ amlodipina em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

### Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

### Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glucose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

### Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
- Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

### Sorbitol

Este medicamento contém 168,64 mg de sorbitol em cada comprimido.

### Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

### Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

### A ser considerado na utilização concomitante

#### *Outros medicamentos anti-hipertensores*

O efeito de redução da pressão arterial de telmisartan/ amlodipina pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

#### *Medicamentos com potencial hipotensivo*

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

#### *Corticosteroides (via sistémica)*

Redução do efeito anti-hipertensor.

### Interações associadas ao telmisartan

#### Utilizações concomitantes não recomendadas

#### *Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio*

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

#### *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 e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

#### *Outros agentes anti-hipertensores com efeito no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

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, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides*

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

#### *Ramipril*

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

#### *A ser considerado na utilização concomitante*

#### *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.

#### Interações associadas à amlodipina

#### *Utilizações concomitantes que requerem precaução*

#### *Inibidores do CYP3A4*

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4, a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

#### *Indutores do CYP3A4*

Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerado o ajuste da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]). []).

#### *Toranja e sumo de toranja*

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

#### *A ser considerado na utilização concomitante*

#### *Tacrolimus*

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimus quando coadministrado com amlodipina, embora o mecanismo farmacocinético desta interação não esteja totalmente compreendido. De forma a evitar toxicidade com o tacrolimus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolimus requer monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimus e ajuste da dose do tacrolimus, quando apropriado.

### *Ciclosporina*

Não foram realizados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou em outras populações, com exceção de doentes transplantados renais, onde foram observados aumentos variáveis da concentração de ciclosporina em vale (média 0%-40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes transplantados renais que estejam em tratamento concomitante com amlodipina, e sempre que necessário deve reduzir-se a dose de ciclosporina.

### *Sinvastatina*

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

### *Outros*

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de telmisartan/ amlodipina em mulheres grávidas são limitados. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com telmisartan/ amlodipina.

### *Telmisartan*

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro 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 fármacos 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 seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (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. Os 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.).



## *Amlodipina*

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

### Amamentação

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3 -7%, com um máximo de 15%. Desconhece-se o efeito da amlodipina nos lactentes.

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan durante a amamentação, não é recomendado o tratamento com telmisartan/ amlodipina, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante o amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos separados de toxicidade reprodutiva com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro* com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Este medicamento tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

### Lista em forma tabelar das reações adversas

A segurança e tolerabilidade de Twynsta foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros

( $\geq 1/10.000$  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.

Classe de sistema de órgãos	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<b><i>Infeções e infestações</i></b>			
Pouco frequente		infecção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infecção do trato urinário, incluindo cistite	
Raro	cistite	sépsis incluindo casos fatais <sup>1</sup>	
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>			
Pouco frequente		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Muito Raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>			
Raro		hipersensibilidade, reação anafilática	
Muito Raro			hipersensibilidade
<b><i>Perturbações da nutrição e do metabolismo</i></b>			
Pouco frequente		hipercaliémia	
Raro		hipoglicémia (em doentes diabéticos)	
Muito Raro			hiperglicémia
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>			
Pouco frequente			alterações do humor
Raro	depressão, ansiedade, insónia		confusão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>			
Frequentes	tonturas		
Pouco frequente	sonolência, enxaqueca cefaleias, parestesias		
Raro	síncope neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor		
Muito Raro			síndrome extrapiramidal
<b><i>Afeções oculares</i></b>			
Pouco frequente			perturbações visuais
Raro		perturbações visuais	
<b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>			
Pouco frequente	vertigens		zumbidos

<b><i>Cardiopatias</i></b>			
Pouco frequente	bradicardia, palpitações		
Raro		taquicardia	
Muito Raro			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<b><i>Vasculopatias</i></b>			
Pouco frequente	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito Raro			vasculite
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>			
Pouco frequente	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito Raro	doença pulmonar intersticial <sup>3</sup>		
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>			
Pouco frequente	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	alteração dos hábitos intestinais
Raro	vómitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito Raro			pancreatite, gastrite
<b><i>Doenças hepato-biliares</i></b>			
Raro		alterações da função hepática, perturbações hepáticas <sup>2</sup>	
Muito Raro			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>			
Pouco frequente	prurido	hiperidrose	alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raro	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito Raro			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson, fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica

<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>			
Pouco frequente	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raro	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>			
Pouco frequente		insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda	mictúria, polaquiúria
Raro	noctúria		
<b><i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i></b>			
Pouco frequente	disfunção erétil		ginecomastia
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequente	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raro	mal-estar	síndrome gripal	
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>			
Pouco frequente	aumento das enzimas hepáticas	elevação da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raro	aumento do ácido úrico sérico	elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

<sup>1</sup>: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

<sup>2</sup>: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

<sup>3</sup>: casos de doença pulmonar intersticial (predominantemente pneumonia intersticial e pneumonia eosinofílica) foram notificados a partir da experiência pós-comercialização com telmisartan.

#### 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**

### Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal.

## Tratamento

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 vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Twynsta combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Twynsta uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

### Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O 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. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O 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 pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan 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.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, 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, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

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.

### Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca:

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

#### Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado  $\geq 95$  e  $< 110$  mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Twynsta mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). A diminuição da pressão arterial diastólica  $< 90$  mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg,

80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/ -9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Twynsta manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Twynsta 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Twynsta 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Twynsta foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Twynsta não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Twynsta em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Farmacocinética da combinação de dose fixa

A velocidade e extensão da absorção de Twynsta são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

#### Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) do telmisartan varia desde



aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

#### Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V<sub>dss</sub>) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

#### Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

#### Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total (Cl<sub>tot</sub>) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

#### Linearidade/não linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A C<sub>max</sub> e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

#### População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

#### Gênero

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C<sub>max</sub> e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

### Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

### Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

### Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado com doses tóxicas de telmisartan, um efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

### Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg

amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sílica coloidal anidra  
Azul brilhante FCF (E 133)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Estearato de magnésio  
Amido de milho  
Meglumina  
Celulose microcristalina  
Povidona (K25)  
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)  
Hidróxido de sódio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.  
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.  
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 14, 28, 56, 98 comprimidos ou blisters perfurados de dose única de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 30 x 1, 90 x 1 comprimidos e embalagens múltiplas com 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/648/001 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/002 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/003 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/004 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/005 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/006 (98 comprimidos)  
EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 7 outubro 2010  
Data da última renovação: 20 agosto 2015

## **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

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 168,64 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A2 numa das faces e com o logotipo da companhia sobre a face branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 40 mg/10 mg é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina 10 mg isoladamente.

#### Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Twynsta que contém as mesmas doses dos componentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é um comprimido de 80 mg telmisartan/10 mg amlodipina por dia. Este medicamento está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns doentes, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 40 mg/10 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com 10 mg de amlodipina isoladamente.

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Twynsta 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensora esperada.

#### Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Twynsta contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia.

#### Idosos (>65 anos)

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

#### Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

#### Compromisso hepático

Twynsta está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de telmisartan/ amlodipina em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral

Twynsta pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Twynsta seja tomado com um pouco de líquido.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan/ amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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. NAS doentes que planeiam engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo o perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. 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.).

##### Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada. Telmisartan/ amlodipina deverá ser usado com precaução nestes doentes.

##### Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcionante são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

##### Insuficiência renal e transplante renal

Quando telmisartan/ amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de Twynsta em doentes com transplante renal recente. O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

##### Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com telmisartan/ amlodipina, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

##### 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, hipercalemia 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

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

### Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por normal não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

### Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de telmisartan/ amlodipina em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

### Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

### Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glucose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

### Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
- Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

### Sorbitol

Este medicamento contém 168,64 mg de sorbitol em cada comprimido.



#### Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

#### Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

#### A ser considerado na utilização concomitante

##### *Outros medicamentos anti-hipertensores*

O efeito de redução da pressão arterial de telmisartan/ amlodipina pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

##### *Medicamentos com potencial hipotensivo*

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

##### *Corticosteroides (via sistémica)*

Redução do efeito anti-hipertensor.

#### Interações associadas ao telmisartan

##### Utilizações concomitantes não recomendadas

##### *Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio*

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

##### *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 e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

##### *Outros agentes anti-hipertensores com efeito no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

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, hipercaliémia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides*

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

#### *Ramipril*

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

### A ser considerado na utilização concomitante

#### *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.

### Interações associadas à amlodipina

### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Inibidores do CYP3A4*

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4, a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

#### *Indutores do CYP3A4*

Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerado o ajuste da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]).

#### *Toranja e sumo de toranja*

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

### A ser considerado na utilização concomitante

### *Tacrolimus*

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus quando coadministrado com amlodipina, embora o mecanismo farmacocinético desta interação não esteja totalmente compreendido. De forma a evitar toxicidade com o tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus requer monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e ajuste da dose do tacrolímus, quando apropriado.

### *Ciclosporina*

Não foram realizados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou em outras populações, com exceção de doentes transplantados renais, onde foram observados aumentos variáveis da concentração de ciclosporina em vale (média 0%-40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes transplantados renais que estejam em tratamento concomitante com amlodipina, e sempre que necessário deve reduzir-se a dose de ciclosporina.

### *Sinvastatina*

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

### *Outros*

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de telmisartan/ amlodipina em mulheres grávidas são limitados. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com telmisartan/ amlodipina.

### *Telmisartan*

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro 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 fármacos 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 seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (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. Os 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.).

### *Amlodipina*

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

### Amamentação

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3 -7%, com um máximo de 15%. Desconhece-se o efeito da amlodipina nos lactentes.

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan durante a amamentação, não é recomendado o tratamento com telmisartan/ amlodipina, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos separados de toxicidade reprodutiva com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro*, com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Este medicamento tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

### Lista em forma tabelar das reações adversas

A segurança e tolerabilidade de Twynsta foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  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.

Classe de sistema de órgãos	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<b><i>Infeções e infestações</i></b>			
Pouco frequente		infecção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infecção do trato urinário, incluindo cistite	
Raro	cistite	sépsis incluindo casos fatais <sup>1</sup>	
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>			
Pouco frequente		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Muito Raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>			
Raro		hipersensibilidade, reação anafilática	
Muito Raro			hipersensibilidade
<b><i>Perturbações da nutrição e do metabolismo</i></b>			
Pouco frequente		hipercaliémia	
Raro		hipoglicémia (em doentes diabéticos)	
Muito Raro			hiperglicémia
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>			
Pouco frequente			alterações do humor
Raro	depressão, ansiedade, insónia		confusão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>			
Frequentes	tonturas		
Pouco frequente	sonolência, enxaqueca cefaleias, parestesias		
Raro	síncope neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor		
Muito Raro			síndrome extrapiramidal
<b><i>Afeções oculares</i></b>			
Pouco frequente			perturbações visuais
Raro		perturbações visuais	
<b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>			

Pouco frequente	vertigens		zumbidos
<b>Cardiopatias</b>			
Pouco frequente	bradicardia, palpitações		
Raro		taquicardia	
Muito Raro			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<b>Vasculopatias</b>			
Pouco frequente	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito Raro			vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Pouco frequente	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito Raro	doença pulmonar intersticial <sup>3</sup>		
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Pouco frequente	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	alteração dos hábitos intestinais
Raro	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito Raro			pancreatite, gastrite
<b>Doenças hepato-biliares</b>			
Raro		alterações da função hepática, perturbações hepáticas <sup>2</sup>	
Muito Raro			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Pouco frequente	prurido	hiperidrose	alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raro	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito Raro			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson, fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica

<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>			
Pouco frequente	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raro	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>			
Pouco frequente		insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda	mictúria, polaquiúria
Raro	noctúria		
<b><i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i></b>			
Pouco frequente	disfunção erétil		ginecomastia
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequente	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raro	mal-estar	síndrome gripal	
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>			
Pouco frequente	aumento das enzimas hepáticas	elevação da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raro	aumento do ácido úrico sérico	elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

<sup>1</sup>: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

<sup>2</sup>: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

<sup>3</sup>: casos de doença pulmonar intersticial (predominantemente pneumonia intersticial e pneumonia eosinofílica) foram notificados a partir da experiência pós-comercialização com telmisartan.

#### 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**

### Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal.

## Tratamento

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 vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Twynsta combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Twynsta uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

### Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O 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. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O 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 pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan 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.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica são inconsistentes.



Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, 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, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

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.

### Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de follow-up, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

#### Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado  $\geq 95$  e  $< 110$  mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Twynsta mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). A diminuição da pressão arterial diastólica  $< 90$  mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas

taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg versus 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% versus 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/ -9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Twynsta manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Twynsta 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Twynsta 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Twynsta foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Twynsta não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Twynsta em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Farmacocinética da combinação de dose fixa

A velocidade e extensão da absorção de Twynsta são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

### Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a

administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

#### Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V<sub>dss</sub>) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

#### Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

#### Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total (Cl<sub>tot</sub>) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

#### Linearidade/não linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A C<sub>max</sub> e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

#### População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

#### Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C<sub>max</sub> e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

#### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos. O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

#### Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

#### Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

#### Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado um efeito com doses tóxicas de telmisartan no desenvolvimento pós-natal da ninhada, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

#### Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg

amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sílica coloidal anidra  
Azul brilhante FCF (E 133)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Estearato de magnésio  
Amido de milho  
Meglumina  
Celulose microcristalina  
Povidona (K25)  
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)  
Hidróxido de sódio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.  
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.  
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 14, 28, 56, 98 comprimidos ou blisters perfurados de dose única de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 30 x 1, 90 x 1 comprimidos e embalagens múltiplas com 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/648/008 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/009 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/010 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/011 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/012 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/013 (98 comprimidos)  
EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 7 outubro 2010  
Data da última renovação: 20 agosto 2015

## **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

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 337,28 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A3 numa das faces e com o logotipo da companhia sobre a face branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 80 mg/5 mg é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com Twynsta 40 mg/ 5mg.

#### Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Twynsta que contém as mesmas doses dos componentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é um comprimido de 80 mg telmisartan/10 mg amlodipina por dia. Este medicamento está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 80 mg/5 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com Twynsta 40 mg/5 mg.



É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Twynsta 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensora esperada.

#### Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Twynsta contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia, tornando o tratamento mais cómodo e aumentando a adesão .

#### Idosos (>65 anos)

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

#### Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

#### Compromisso hepático

Twynsta está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de telmisartan/ amlodipina em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral

Twynsta pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Twynsta seja tomado com um pouco de líquido.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan/ amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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. Nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. 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.).

##### Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada. Telmisartan/ amlodipina deverá ser usado com precaução nestes doentes.

##### Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcionante são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

##### Insuficiência renal e transplante renal

Quando telmisartan/ amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/ amlodipina em doentes com transplante renal recente. O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

##### Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com telmisartan/ amlodipina, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

##### Duplo bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)

Existe evidência de que a utilização concomitante de inibidores de ECA, bloqueadores do recetor da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). O bloqueio duplo do SRAA, pela associação de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, não é portanto recomendado (ver secção 4.5 e 5.1). Se a terapêutica de bloqueio dupla for considerada absolutamente necessária, apenas deve ocorrer sob supervisão de um especialista e sujeita a uma rigorosa e frequente monitorização da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

##### Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

### Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por normal não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

### Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de telmisartan/ amlodipina em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

### Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

### Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glucose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

### Hipercalemia

A utilização de fármacos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemia. A hipercalemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
- Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

### Sorbitol

Este medicamento contém 337,28 mg de sorbitol em cada comprimido.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Twynsta não é recomendado em doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF).

## Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

#### Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

#### A ser considerado na utilização concomitante

##### *Outros medicamentos anti-hipertensores*

O efeito de redução da pressão arterial de telmisartan/ amlodipina pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

##### *Medicamentos com potencial hipotensivo*

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

##### *Corticosteroides (via sistémica)*

Redução do efeito anti-hipertensor.

#### Interações associadas ao telmisartan

##### Utilizações concomitantes não recomendadas

##### *Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio*

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

##### *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 e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

##### *Outros agentes anti-hipertensores com efeito no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

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, hipercaliémia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides*

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

#### *Ramipril*

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

### A ser considerado na utilização concomitante

#### *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.

### Interações associadas à amlodipina

### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Inibidores do CYP3A4*

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4, a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

#### *Indutores do CYP3A4*

Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerado o ajuste da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]). [.

#### *Toranja e sumo de toranja*

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

### A ser considerado na utilização concomitante

#### *Tacrolimus*

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus quando coadministrado com amlodipina, embora o mecanismo farmacocinético desta interação não esteja totalmente compreendido. De forma a evitar toxicidade com o tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus requer monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e ajuste da dose do tacrolímus, quando apropriado.

#### *Ciclosporina*

Não foram realizados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou em outras populações, com exceção de doentes transplantados renais, onde foram observados aumentos variáveis da concentração de ciclosporina em vale (média 0%-40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes transplantados renais que estejam em tratamento concomitante com amlodipina, e sempre que necessário deve reduzir-se a dose de ciclosporina.

#### *Sinvastatina*

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

#### *Outros*

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de telmisartan/ amlodipina em mulheres grávidas são limitados. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com telmisartan/ amlodipina.

#### *Telmisartan*

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro 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 fármacos 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 seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência

renal, hipotensão, hipercaliémia) (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. Os 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.).

### *Amlodipina*

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

### Amamentação

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3 -7%, com um máximo de 15%. Desconhece-se o efeito da amlodipina nos lactentes.

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan durante o amamentação, não é recomendado o tratamento com telmisartan/ amlodipina, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva separados com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro* com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Este medicamento tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

Lista em forma tabelar das reações adversas

A segurança e tolerabilidade de Twynsta foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  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.

Classe de sistema de órgãos	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<b><i>Infeções e infestações</i></b>			
Pouco frequente		infecção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infecção do trato urinário, incluindo cistite	
Raro	cistite	sépsis incluindo casos fatais <sup>1</sup>	
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>			
Pouco frequente		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Muito Raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>			
Raro		hipersensibilidade, reação anafilática	
Muito Raro			hipersensibilidade
<b><i>Perturbações da nutrição e do metabolismo</i></b>			
Pouco frequente		hipercaliémia	
Raro		hipoglicémia (em doentes diabéticos)	
Muito Raro			hiperglicémia
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>			
Pouco frequente			alterações do humor
Raro	depressão, ansiedade, insónia		confusão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>			
Frequentes	tonturas		
Pouco frequente	sonolência, enxaqueca cefaleias, parestesias		
Raro	síncope neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor		
Muito Raro			síndrome extrapiramidal



<b><i>Afeções oculares</i></b>			
Pouco frequente			perturbações visuais
Raro		perturbações visuais	
<b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>			
Pouco frequente	vertigens		zumbidos
<b><i>Cardiopatias</i></b>			
Pouco frequente	bradicardia, palpitações		
Raro		taquicardia	
Muito Raro			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<b><i>Vasculopatias</i></b>			
Pouco frequente	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito Raro			vasculite
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>			
Pouco frequente	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito Raro	doença pulmonar intersticial <sup>3</sup>		
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>			
Pouco frequente	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	alteração dos hábitos intestinais
Raro	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito Raro			pancreatite, gastrite
<b><i>Doenças hepato-biliares</i></b>			
Raro		alterações da função hepática, perturbações hepáticas <sup>2</sup>	
Muito Raro			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>			
Pouco frequente	prurido	hiperidrose	alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raro	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito Raro			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson,

			fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>			
Pouco frequente	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raro	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>			
Pouco frequente		insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda	mictúria, polaquiúria
Raro	noctúria		
<b><i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i></b>			
Pouco frequente	disfunção erétil		ginecomastia
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequente	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raro	mal-estar	síndrome gripal	
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>			
Pouco frequente	aumento das enzimas hepáticas	elevação da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raro	aumento do ácido úrico sérico	elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

<sup>1</sup>: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

<sup>2</sup>: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

<sup>3</sup>: casos de doença pulmonar intersticial (predominantemente pneumonia intersticial e pneumonia eosinofílica) foram notificados a partir da experiência pós-comercialização com telmisartan.

#### 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

### Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica, incluindo choque fatal.

### Tratamento

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 vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Twynsta combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Twynsta uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

### Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O 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. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O 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 pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan 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.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo.

Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, 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, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

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 hipercalemia, 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.

### Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a

ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina. Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

#### Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado  $\geq 95$  e  $< 110$  mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Twynsta mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). A diminuição da pressão arterial diastólica  $< 90$  mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave ( $\text{PAD} \geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com

amlodipina 5 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/ -9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Twynsta manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Twynsta 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Twynsta 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Twynsta foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Twynsta não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Twynsta em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Farmacocinética da combinação de dose fixa

A velocidade e extensão da absorção de Twynsta são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

### Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

### Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário ( $V_{dss}$ ) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

### Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

### Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo ( $AUC$ ) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total ( $Cl_{tot}$ ) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

### Linearidade/não linearidade

Não se espera que a pequena redução da  $AUC$  do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A  $C_{max}$  e, em menor grau, a  $AUC$  aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

### População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

### Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C<sub>max</sub> e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

### Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

### Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

### Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado com doses tóxicas de telmisartan, um efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.



## Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sílica coloidal anidra  
Azul brilhante FCF (E 133)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Estearato de magnésio  
Amido de milho  
Meglumina  
Celulose microcristalina  
Povidona (K25)  
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)  
Hidróxido de sódio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.  
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.  
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 14, 28, 56, 98 comprimidos ou blisters perfurados de dose única de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 30 x 1, 90 x 1 comprimidos e embalagens múltiplas com 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/648/015 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/016 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/017 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/018 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/019 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/020 (98 comprimidos)  
EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 7 outubro 2010  
Data da última renovação: 20 agosto 2015

## **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

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 337,28 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A4 numa das faces e com o logo da companhia sobre a face branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 80mg/ 10mg é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com Twynsta 40 mg/10 mg ou Twynsta 80 mg/5 mg .

#### Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Twynsta que contém as mesmas doses dos componentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de deste medicamento é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é um comprimido de 80 mg telmisartan/10 mg amlodipina por dia. este medicamento está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

#### Terapêutica coadjuvante

Twynsta 80 mg/10 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com doses inferiores de Twynsta 40 mg/10 mg ou Twynsta 80 mg/5 mg

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Twynsta 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensora esperada.

#### Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Twynsta contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia.

#### Idosos (>65 anos)

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

#### Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

#### Compromisso hepático

Twynsta está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/ amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de telmisartan/ amlodipina em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral

Twynsta pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Twynsta seja tomado com um pouco de líquido.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan/ amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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. Nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. 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.).

##### Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada. Telmisartan/ amlodipina deverá ser usado com precaução nestes doentes.

##### Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcionante são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

##### Insuficiência renal e transplante renal

Quando telmisartan/ amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/ amlodipina em doentes com transplante renal recente. O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

##### Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com telmisartan/ amlodipina, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

##### 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, hipercalemia 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

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

### Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por norma não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

### Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de telmisartan/ amlodipina em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

### Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

### Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glucose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

### Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
- Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

### Sorbitol

Este medicamento contém 337,28 mg de sorbitol em cada comprimido.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Twynsta não é recomendado em doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF).

#### Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

#### Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

#### A ser considerado na utilização concomitante

##### *Outros medicamentos anti-hipertensores*

O efeito de redução da pressão arterial de telmisartan/ amlodipina pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

##### *Medicamentos com potencial hipotensivo*

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

##### *Corticosteroides (via sistémica)*

Redução do efeito anti-hipertensor.

#### Interações associadas ao telmisartan

##### Utilizações concomitantes não recomendadas

##### *Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio*

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

##### *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 e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

##### *Outros agentes anti-hipertensores com efeito no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

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, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides*

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

#### *Ramipril*

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

### A ser considerado na utilização concomitante

#### *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.

### Interações associadas à amlodipina

### Utilizações concomitantes que requerem precaução

#### *Inibidores do CYP3A4*

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4 a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

#### *Indutores do CYP3A4*

Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerado o ajuste da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]).

#### *Toranja e sumo de toranja*

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.



### A ser considerado na utilização concomitante

#### *Tacrolimus*

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus quando coadministrado com amlodipina, embora o mecanismo farmacocinético desta interação não esteja totalmente compreendido. De forma a evitar toxicidade com o tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus requer monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e ajuste da dose do tacrolímus, quando apropriado.

#### *Ciclosporina*

Não foram realizados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou em outras populações, com exceção de doentes transplantados renais, onde foram observados aumentos variáveis da concentração de ciclosporina em vale (média 0%-40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes transplantados renais que estejam em tratamento concomitante com amlodipina, e sempre que necessário deve reduzir-se a dose de ciclosporina.

#### *Sinvastatina*

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

#### *Outros*

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de telmisartan/ amlodipina em mulheres grávidas são limitados. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com telmisartan/ amlodipina.

#### *Telmisartan*

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro 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 fármacos 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 seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência

renal, hipotensão, hipercalemia) (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. Os 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.).

### *Amlodipina*

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

### Amamentação

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3 -7%, com um máximo de 15%. Desconhece-se o efeito da amlodipina nos lactentes.

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan durante a amamentação, não é recomendado o tratamento com telmisartan/ amlodipina, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva separados com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro*, com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Este medicamento tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

Lista em forma tabelar das reações adversas

A segurança e tolerabilidade de Twynsta foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  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.

Classe de sistema de órgãos	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<b><i>Infeções e infestações</i></b>			
Pouco frequente		infecção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infecção do trato urinário, incluindo cistite	
Raro	cistite	sépsis incluindo casos fatais <sup>1</sup>	
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>			
Pouco frequente		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Muito Raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>			
Raro		hipersensibilidade, reação anafilática	
Muito Raro			hipersensibilidade
<b><i>Perturbações da nutrição e do metabolismo</i></b>			
Pouco frequente		hipercaliémia	
Raro		hipoglicémia (em doentes diabéticos)	
Muito Raro			hiperglicémia
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>			
Pouco frequente			alterações do humor
Raro	depressão, ansiedade, insónia		confusão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>			
Frequentes	tonturas		
Pouco frequente	sonolência, enxaqueca cefaleias, parestesias		
Raro	síncope neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor		
Muito Raro			síndrome extrapiramidal

<b><i>Afeções oculares</i></b>			
Pouco frequente			perturbações visuais
Raro		perturbações visuais	
<b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>			
Pouco frequente	vertigens		zumbidos
<b><i>Cardiopatias</i></b>			
Pouco frequente	bradicardia, palpitações		
Raro		taquicardia	
Muito Raro			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<b><i>Vasculopatias</i></b>			
Pouco frequente	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito Raro			vasculite
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>			
Pouco frequente	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito Raro	doença pulmonar intersticial <sup>3</sup>		
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>			
Pouco frequente	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	alteração dos hábitos intestinais
Raro	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito Raro			pancreatite, gastrite
<b><i>Doenças hepato-biliares</i></b>			
Raro		alterações da função hepática, perturbações hepáticas <sup>2</sup>	
Muito Raro			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>			
Pouco frequente	prurido	hiperidrose	alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raro	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito Raro			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson,

			fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>			
Pouco frequente	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raro	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>			
Pouco frequente		insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda	mictúria, polaquiúria
Raro	noctúria		
<b><i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i></b>			
Pouco frequente	disfunção eréctil		ginecomastia
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequente	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raro	mal-estar	síndrome gripal	
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>			
Pouco frequente	aumento das enzimas hepáticas	elevação da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raro	aumento do ácido úrico sérico	elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

<sup>1</sup>: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

<sup>2</sup>: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

<sup>3</sup>: casos de doença pulmonar intersticial (predominantemente pneumonia intersticial e pneumonia eosinofílica) foram notificados a partir da experiência pós-comercialização com telmisartan.

#### 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

### Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica, incluindo choque fatal.

### Tratamento

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 vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Twynsta combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Twynsta uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

### Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O 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. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O 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 pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan 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.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima

de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, 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, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

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.

### Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a

ação se manifestar lentamente, a hipertensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

#### Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado  $\geq 95$  e  $< 110$  mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Twynsta mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). A diminuição da pressão arterial diastólica  $< 90$  mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).



Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Twynsta (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/ -9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Twynsta manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Twynsta 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Twynsta 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Twynsta foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Twynsta não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Twynsta em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Farmacocinética da combinação de dose fixa

A velocidade e extensão da absorção de Twynsta são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

### Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

### Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário ( $V_{dss}$ ) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

### Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

### Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total ( $Cl_{tot}$ ) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionários são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

### Linearidade/não linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A  $C_{max}$  e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

#### População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

#### Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C<sub>max</sub> e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

#### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

#### Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

#### Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

#### Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado com doses tóxicas de telmisartan, um efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

### Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sílica coloidal anidra  
Azul brilhante FCF (E 133)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Estearato de magnésio  
Amido de milho  
Meglumina  
Celulose microcristalina  
Povidona (K25)  
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)  
Hidróxido de sódio  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.  
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.  
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 14, 28, 56, 98 comprimidos ou blisters perfurados de dose única de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 30 x 1, 90 x 1 comprimidos e embalagens múltiplas com 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/648/022 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/023 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/024 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/025 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/026 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/027 (98 comprimidos)  
EU/1/10/648/028 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 7 outubro 2010  
Data da última renovação: 20 agosto 2015

## **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 do fabricante responsável pela libertação do lote

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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-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**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 40 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/001 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/002 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/003 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/004 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/005 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/006 (98 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – SEM "BLUE BOX" - 40 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos  
Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ROTULAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – COM “BLUE BOX”- 40 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla com 4 embalagens, contendo cada uma 90 x 1 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]



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

**Blister de 7 comprimidos - 40 mg/5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

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

**Blister de doses unitárias de 10 comprimidos - 40 mg/5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM - 40 mg/10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/008 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/009 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/010 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/011 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/012 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/013 (98 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – SEM “BLUE BOX” - 40 mg/10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos  
Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ROTULAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – COM “BLUE BOX” - 40 mg/10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla com 4 embalagens, contendo cada uma 90 x 1 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.



**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

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

**Blister de 7 comprimidos - 40 mg/10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

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

**Blister de doses unitárias de 10 comprimidos - 40 mg/10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM - 80 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (as amlodipina besilate).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/015 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/016 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/017 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/018 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/019 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/020 (98 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – SEM "BLUE BOX" - 80 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos  
Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – COM “BLUE BOX” - 80 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla com 4 embalagens, contendo cada uma 90 x 1 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.



**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

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

**Blister de 7 comprimidos - 80 mg/5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

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

**Blister de doses unitárias de 10 comprimidos - 80 mg/5 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM - 80 mg/10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/022 (14 comprimidos)  
EU/1/10/648/023 (28 comprimidos)  
EU/1/10/648/024 (30 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/025 (56 comprimidos)  
EU/1/10/648/026 (90 x 1 comprimidos)  
EU/1/10/648/027 (98 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – SEM “BLUE BOX” - 80 mg/10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos  
Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ROTULAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – COM “BLUE BOX” - 80 mg/10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

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

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sorbitol (E420).  
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla com 4 embalagens, contendo cada uma 90 x 1 comprimidos

**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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

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

**Blister de 7 comprimidos - 80 mg/10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

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

**Blister de doses unitárias de 10 comprimidos - 80 mg/10 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos  
telmisartan/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Twynsta 40 mg /5 mg comprimidos**  
Telmisartan/Amlodipina

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Twynsta e para que é utilizado**

Os comprimidos Twynsta contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

**Twynsta é utilizado** para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta**

**Não tome Twynsta**

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver Seção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- 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 descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar 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

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 “Não tome Twynsta”

- se estiver a tomar digoxina, um medicamento utilizado para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Twynsta.

### **Crianças e adolescentes**

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Twynsta**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Twynsta:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).
- Antagonista dos recetores da angiotensina II.

- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

### **Twynsta com alimentos e bebidas**

A hipotensão pode ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja enquanto estiver a tomar Twynsta. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O seu médico normalmente aconselha-la a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve 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

Foi demonstrado que a amlodipina é excretada para o leite materno em pequenas quantidades. Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Twynsta não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

### **Twynsta contém sorbitol**

Este medicamento contém 168,64 mg de sorbitol em cada comprimido.



### 3. Como tomar Twynsta

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 todos os dias. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

#### **Se tomar mais Twynsta do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. *Não tome* uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Twynsta**

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

### 4. Efeitos secundários possíveis

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

#### **Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) 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 sépsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Twynsta.

#### Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoo), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Cicatrizes progressivas do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos])

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue. A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Confusão.

Os efeitos secundários muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontrolláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

Reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Twynsta**

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 “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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 Twynsta**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (na forma de amlodipina besilato).

- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

### **Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Twynsta 40 mg/5 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A1 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado sobre a face branca.

Twynsta é fornecido numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

#### **Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 49

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Twynsta 40 mg /10 mg comprimidos**  
Telmisartan e Amlodipina

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Twynsta e para que é utilizado**

Os comprimidos Twynsta contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

**Twynsta é utilizado** para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta**

**Não tome Twynsta**

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- 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 descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar 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.

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 “Não tome Twynsta”

- se estiver a tomar digoxina, um medicamento utilizado para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Twynsta.

### **Crianças e adolescentes**

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Twynsta**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Twynsta:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).



- Antagonista dos recetores da angiotensina II.
- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

### **Twynsta com alimentos e bebidas**

A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja quando estiver a tomar Twynsta, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve 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

Foi demonstrado que a amlodipina é excretada para o leite materno em pequenas quantidades. Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Twynsta não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

### **Twynsta contém sorbitol**

Este medicamento contém 168,64 mg de sorbitol em cada comprimido.

### 3. Como tomar Twynsta

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 todos os dias.

Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

#### **Se tomar mais Twynsta do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Twynsta**

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

### 4. Efeitos secundários possíveis

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

#### **Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) 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 sépsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Twynsta.

Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoo), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Cicatrizes progressivas do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos]).

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

*Telmisartan*

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue. A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

*Amlodipina*

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Confusão.

Os efeitos secundários muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontroláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

Reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Twynsta**

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 “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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 Twynsta**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.  
Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (na forma de amlodipina besilato).
- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

### **Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Twynsta 40 mg/10 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A2 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravados sobre a face branca.

Twynsta é fornecido numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

#### **Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 49

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Twynsta 80 mg /5 mg comprimidos**  
Telmisartan/Amlodipina

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Twynsta e para que é utilizado**

Os comprimidos Twynsta contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

**Twynsta é utilizado** para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta**

**Não tome Twynsta**

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).



- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver Seção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- 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 descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar 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

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 Twynsta”.

- se estiver a tomar digoxina, um medicamento utilizado para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Twynsta.

### **Crianças e adolescentes**

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Twynsta**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Twynsta:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.

- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).
- Antagonista dos recetores da angiotensina II.
- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

### **Twynsta com alimentos e bebidas**

A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja quando estiver a tomar Twynsta, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O seu médico normalmente aconselha-la-á a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve 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

Foi demonstrado que a amlodipina é excretada para o leite materno em pequenas quantidades. Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Twynsta não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

### **Twynsta contém sorbitol**

Este medicamento contém 337,28 mg de sorbitol em cada comprimido.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que 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 tomar ou receber este medicamento.

### **3. Como tomar Twynsta**

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 todos os dias.

Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

#### **Se tomar mais Twynsta do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Twynsta**

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

### **4. Efeitos secundários possíveis**

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

#### **Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) 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 sépsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Twynsta.

Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):  
Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):  
Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formiguelo ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoo), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):  
Cicatrizes progressivas do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos]).

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

#### Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):  
Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue. A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

#### Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Confusão.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontroláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

Reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Twynsta**

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 “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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 Twynsta**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina. Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (na forma de amlodipina besilato).

- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

### **Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Twynsta 80 mg/5 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A3 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado sobre a face branca.

Twynsta é fornecido numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

#### **Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 49

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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



**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Twynsta 80 mg /10 mg comprimidos**  
Telmisartan/Amlodipina

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

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

**1. O que é Twynsta e para que é utilizado**

Os comprimidos Twynsta contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.

- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

**Twynsta é utilizado para tratar a hipertensão**

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.

- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta**

**Não tome Twynsta**

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver Seção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- 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 descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar 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

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 “Não tome Twynsta”

- se estiver a tomar digoxina, um medicamento utilizado para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Twynsta.

### **Crianças e adolescentes**

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Twynsta**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Twynsta:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).
- Antagonista dos recetores da angiotensina II.

- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

### **Twynsta com alimentos e bebidas**

A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja quando estiver a tomar Twynsta, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O seu médico normalmente aconselha-la a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve 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

Foi demonstrado que a amlodipina é excretada para o leite materno em pequenas quantidades. Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Twynsta não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

### **Twynsta contém sorbitol**

Este medicamento contém 337,28 mg de sorbitol em cada comprimido.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que 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 tomar ou receber este medicamento.

### 3. Como tomar Twynsta

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

A dose recomendada de Twynsta é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

#### **Se tomar mais Twynsta do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Twynsta**

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

### 4. Efeitos secundários possíveis

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

#### **Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) 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 sépsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Twynsta.

#### Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoo), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Cicatrizes progressivas do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos])

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

*Telmisartan*

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue. A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

*Amlodipina*

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da

transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Confusão.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontroláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

Reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Twynsta**

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 “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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 Twynsta**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.  
Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (na forma de amlodipina besilato).
- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

### **Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Twynsta 80 mg/10 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A4 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado sobre a face branca.

Twynsta é fornecido numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

#### **Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
D-59320 Ennigerloh  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 49

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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