

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 168,64 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi, albastru și alb, marcate cu A1 pe o față și cu sigla companiei pe stratul alb.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Twynsta 40 mg/5 mg este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu amlodipină 5 mg administrată în monoterapie.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiunea arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată din acest medicament este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat telmisartan 80 mg/amlodipină 10 mg pe zi. Acest medicament este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acesteia, la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).

Terapie în asociere

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate poate fi administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu amlodipină 5 mg utilizată în monoterapie.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și

telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Twynsta 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat.

#### Terapie de substituție

Pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Twynsta, comprimate care conțin aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

#### Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Insuficiență hepatică

Twynsta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Telmisartan/amlodipină trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan, doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de telmisartan/amlodipină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Twynsta poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Twynsta cu o cantitate suficientă de lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut.

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente

antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți.

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

#### Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

#### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării telmisartan/amlodipină apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

#### Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

#### Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

### Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoza aortică, stenoza mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea telmisartan/amlodipină în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

### Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda diferenței ne semnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1).

### Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice.

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară hipoglicemie. De aceea la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul poate fi necesară o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

### Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu.

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravare a disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrului, rhabdmioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

### Sorbitol

Acest medicament conține 168,64 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

### Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

### Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

### În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al telmisartan/amlodipină poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

#### *Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale*

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând acest medicament, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepressive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

#### *Corticosteroizi (administrare sistemică)*

Scăderea efectului antihipertensiv.

### Interacțiuni legate de telmisartan

#### Administrarea concomitentă nu este recomandată

#### *Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu*

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatică a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată, ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului.

#### *Litiu*

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatică de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatică a litiului în timpul utilizării concomitente.

#### *Alte medicamente antihipertensive care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Administrare concomitentă care necesită prudență

#### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene*

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

#### *Ramipril*

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

### Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

#### *Digoxină*

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatiche maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatiche ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatiche în limita terapeutică.

### Interacțiuni legate de amlodipină

### Administrare concomitentă care necesită prudență

#### *Inhibitori CYP3A4*

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

#### *Inductori ai CYP3A4*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în cazul administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Prin urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicina, *Hypericum perforatum*).

#### *Grapefruit și suc de grapefruit*

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

## Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

### *Tacrolimus*

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus, atunci când este administrat concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

### *Ciclosporină*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși tratați concomitent cu ciclosporină și amlodipină sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatiche minime variabile (medie 0% 40%) de ciclosporină. Trebuie luată în considerare/ trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină la pacienții cu transplant renal tratați concomitent cu amlodipină, iar reducerile dozelor de ciclosporină se vor face în funcție de necesități.

### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

### *Altele*

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea telmisartan/amlodipină la gravide. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

### *Telmisartan*

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale,



oligohidroamnios, întârziere a procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atență observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

### *Amlodipina*

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea telmisartan/amlodipină și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau cu componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale temisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoidelor produse de blocantele canalelor de calciu, care pot pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Acest medicament are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincope grave.

Reacțiile adverse raportate anterior pentru una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) pot fi de asemenea posibile reacții adverse la Twynsta, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în timpul perioadei de după punerea pe piață.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța și tolerabilitatea Twynsta au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Twynsta	Telmisartan	Amlodipină
<b><i>Infecții și infestări</i></b>			
Mai puțin frecvente		infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, incluzând cistită	
Rare	cistită	sepsis, inclusiv cu final letal <sup>1</sup>	
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>			
Mai puțin frecvente		anemie	
Rare		trombocitopenie, eozinofilie	
Foarte rare			leucocitopenie, trombocitopenie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i></b>			
Rare		hipersensibilitate, reacții anafilactice	
Foarte rare			hipersensibilitate
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>			
Mai puțin frecvente		hiperkaliemie	
Rare		hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)	
Foarte rare			hiperglicemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>			
Mai puțin frecvente			modificări ale dispoziției

Rare	depresie, anxietate, insomnie		confuzie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal
<b><i>Tulburări oculare</i></b>			
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară interstițială <sup>3</sup>		
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	durere abdominală,	flatulență	modificări ale

	diaree, greață		tranzitului intestinal
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie,xerostomie	disconfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>			
Rare		Valori anormale ale testelor funcției hepatice , tulburări hepatice <sup>2</sup>	
Foarte rare			hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestaza)
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens- Johnson, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>			
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	

	inferioare)		
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<b><i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i></b>			
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă		ginecomastie
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>			
Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>			
Mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creștere a concentrației serice de acid uric	creștere a valorilor concentrației de creatinine-fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

<sup>1</sup>: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

<sup>2</sup>: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

<sup>3</sup>: cazuri de boală pulmonară interstițială (pneumonie predominant interstițială și pneumonie eozinofilică) au fost raportate din experiența după punerea pe piață cu telmisartan.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la șoc inclusiv cu final letal.

## Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatică ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu; codul ATC: C09DB04.

Twynsta conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul, și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Twynsta determină scăderi eficiente și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore.

### Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor, subtipul AT<sub>1</sub>, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikina. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație

între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tesiuena arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinaintea de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipertensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipertensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, ducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi, administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a dus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatică și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluat prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

#### Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de  $\geq 95$  și  $\leq 119$  mmHg), tratamentul cu Twynsta, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate, între 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) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice  $\leq 90$  mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

În cadrul unui subgrup de 1050 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg cu 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg cu 80 mg/5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) și asociate cu frecvențe de apariție a edemelor semnificativ mai reduse (1,4% cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.



În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mm Hg cu 40 mg/10 mg, -11,3/ -9,3 mm Hg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mm Hg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7% cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Twynsta a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Twynsta 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Twynsta 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Twynsta a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct. 4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Twynsta, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Twynsta 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Twynsta 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24,9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Twynsta nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat cât și la cei fără diabet zaharat.

Twynsta nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Twynsta la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Twynsta sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei, atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate.

### Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-\infty}$ ) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

### Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție ( $V_{ds}$ ) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

### Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică bi-exponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total ( $Cl_{tot}$ ) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice.  $C_{max}$  și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară

### Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

### Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatice ale telmisartanului,  $C_{\max}$  fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de, 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

### Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatice maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

### Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatice de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuau ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durata de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

### Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatice a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofiere tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării postnatale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

### Amlodipina

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m<sup>2</sup>).nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Albastru briliant FCF (E 133)  
Oxid negru de fier (E172)  
Oxid galben de fier (E172)  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Meglumină  
Celuloză microcristalină  
Povidonă K25  
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)  
Hidroxid de sodiu  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al), conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 30 x 1, 90 x 1 comprimate sau ambalaje multiple care conțin 360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 07 octombrie 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 168,64 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două, straturi albastru și alb, marcate cu A2 față și cu sigla companiei pe stratul alb.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Twynsta 40 mg/10 mg este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu amlodipină 10 mg administrată în monoterapie.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiune arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Twynsta care conține în compoziție aceleași doze.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

Doza recomandată din acest medicament este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat telmisartan 80 mg/amlodipină 10 mg g pe zi. Acest medicament este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acesteia la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).

Terapie în asociere

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate poate fi administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu amlodipină 10 mg utilizată în monoterapie.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și

telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Twynsta 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi, reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat.

#### Terapie de substituție

Pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Twynsta, comprimate care conține aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

#### Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Insuficiență hepatică

Twynsta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Telmisartan/amlodipină trebuie administrată cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de telmisartan/amlodipină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Twynsta poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Twynsta cu o cantitate suficientă de lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogenic).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut.

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

##### Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică, iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți.

##### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

##### Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

##### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării telmisartan/amlodipină apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

##### Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

##### Alte situații care implică cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).



### Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea telmisartan/amlodipină în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

### Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de rapoartări de edeme pulmonare în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice.

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară hipoglicemie. De aceea, la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul, poate fi necesară o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

### Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat „la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu.

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substiuenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim.  
Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravare a disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rabdomioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

### Sorbitol

Acest medicament conține 168,64 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

#### Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

##### Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

##### În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

###### *Alte medicamente antihipertensive*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al telmisartan/amlodipină poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

###### *Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale*

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând acest medicament, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepressiv. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

###### *Corticosteroizi (administrare sistemică)*

Scăderea efectului antihipertensiv.

##### Interacțiuni legate de telmisartan

##### Administrarea concomitentă nu este recomandată

###### *Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu*

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată, ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului.

###### *Litiu:*

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

###### *Alte medicamente antihipertensive care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Administrare concomitentă care necesită prudență

#### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene:*

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

#### *Ramipril*

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

### Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

#### *Digoxină*

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

### Interacțiuni legate de amlodipină

#### Administrare concomitentă care necesită prudență

#### *Inhibitori CYP3A4*

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

#### *Inductori ai CYP3A4*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în cazul administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Prin urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicina, *Hypericum perforatum*).

#### *Grapefruit și suc de grapefruit*

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

## Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

### *Tacrolimus*

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus, atunci când este administrat concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

### *Ciclosporină*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși tratați concomitent cu ciclosporină și amlodipină sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatiche minime variabile (medie 0% 40%) de ciclosporină. Trebuie luată în considerare/ trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină la pacienții cu transplant renal tratați concomitent cu amlodipină, iar reducerile dozelor de ciclosporină se vor face în funcție de necesități.

### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

### *Altele*

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea telmisartan/amlodipină la gravide. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

### *Telmisartan*

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale,

oligohidroamnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atență observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

### *Amlodipina*

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea telmisartan/amlodipină și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale temisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoidilor produse de blocantele canalelor de calciu care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Acest medicament are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincope grave.

Reacțiile adverse raportate anterior pentru una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) pot fi de asemenea posibile reacții adverse la Twynsta, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în timpul perioadei de după punerea pe piață.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța și tolerabilitatea Twynsta au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Twynsta	Telmisartan	Amlodipină
<b><i>Infecții și infestări</i></b>			
Mai puțin frecvente		infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, incluzând cistită	
Rare	cistită	sepsis, inclusiv cu final letal <sup>1</sup>	
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>			
Mai puțin frecvente		anemie	
Rare		trombocitopenie, eozinofilie	
Foarte rare			leucocitopenie, trombocitopenie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i></b>			
Rare		hipersensibilitate, reacții anafilactice	
Foarte rare			hipersensibilitate
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>			
Mai puțin frecvente		hiperkaliemie	
Rare		hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)	
Foarte rare			hiperglicemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>			
Mai puțin frecvente			modificări ale dispoziției
Rare	depresie,		confuzie

	anxietate, insomnie		
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal
<b><i>Tulburări oculare</i></b>			
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară interstițială <sup>3</sup>		
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree,	flatulență	modificări ale tranzitului intestinal

	greață		
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	disconfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>			
Rare		Valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări hepatice <sup>2</sup>	
Foarte rare			hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestaza)
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens- Johnson, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>			
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrei inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrei)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	



	inferioare)		
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<b><i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i></b>			
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă		ginecomastie
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>			
Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>			
Mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creștere a concentrației serice de acid uric	creștere a valorilor concentrației de creatinine-fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

<sup>1</sup>: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

<sup>2</sup>: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

<sup>3</sup>: cazuri de boală pulmonară interstițială (pneumonie predominant interstițială și pneumonie eozinofilică) au fost raportate din experiența după punerea pe piață cu telmisartan.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la șoc inclusiv cu final letal.

## Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatică ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, a antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu: codul ATC: C09DB04.

Twynsta conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control ale tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Twynsta determină scăderi eficace și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore.

### Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipului AT<sub>1</sub>, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc presiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinainte de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipertensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipertensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, conducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi, administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a condus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatică și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluată prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

#### Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de  $\geq 95$  și  $\leq 119$  mmHg), tratamentul cu Twynsta, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între 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) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice  $\leq 90$  mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

În cadrul unui subgrup de 1051 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2/-17,2 mm Hg cu 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg cu 80 mg/5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0/-17,6 mm Hg) și asociate cu frecvențe de apariție ale edemelor semnificativ mai reduse (1,4% cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg, cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mmHg cu 40 mg/10 mg, -11,3/ -9,3 mm Hg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mmHg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7% cu 40 mg/10 mg., 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Twynsta a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Twynsta 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Twynsta 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Twynsta a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct. 4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Twynsta, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Twynsta 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Twynsta 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24 9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Twynsta nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet zaharat.

Twynsta nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Twynsta la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Twynsta sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei, atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate.

### Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-\infty}$ ) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

### Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție ( $V_{ds}$ ) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

### Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică biexponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total ( $Cl_{tot}$ ) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice.  $C_{max}$  și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară

### Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

### Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatiche ale telmisartanului  $C_{max}$  fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de aproximativ 3 și, respectiv, 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

### Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatiche maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

### Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatiche de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuau ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatiche mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatiche la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durata de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

### Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatiche a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofiere tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatiche și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

### Amlodipina

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m<sup>2</sup>).nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Albastru briliant FCF (E 133)  
Oxid negru de fier (E172)  
Oxid galben de fier (E172)  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Meglumină  
Celuloză microcristalină  
Povidonă K25  
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)  
Hidroxid de sodiu  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau cutie cu blistereperforate pentru eliberarea unei unități dozate din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 30 x 1, 90 x 1 comprimate sau ambalaje multiple care conțin 360 de comprimate (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.



## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 7 octombrie 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420)337,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi, albastru și alb, marcate cu A3 pe o față și cu sigla companiei pe stratul alb.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Twynsta 80 mg/5 mg este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Twynsta 40 mg/5 mg.

Terapie de substituție

La pacienții adulți la care tensiunea arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

Doza recomandată din acest medicament este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat telmisartan 80 mg/amlodipină 10 mg pe zi. Acest medicament este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acesteia la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).

Terapie în asociere

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate poate fi administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu Twynsta 40 mg/5 mg.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și

telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Twynsta 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi, reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat.

#### Terapie de substituție

Pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Twynsta, comprimate care conțin aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

#### Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Insuficiență hepatică

Twynsta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). telmisartan/amlodipină trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de telmisartan/amlodipină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Twynsta poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Twynsta cu o cantitate suficientă de lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut.

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II

este considerată esențială, paciențele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

#### Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

#### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării telmisartan/amlodipină apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

#### Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente, care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

#### Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea telmisartan/amlodipină în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

### Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1).

### Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice.

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan poate să apară hipoglicemie. De aceea, la acești pacienți trebuie avută în vedere monitorizarea corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; poate fi necesară, atunci când este cazul, o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

### Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu.

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani).
  - Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hipokaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravarea disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal, (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rbdomioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

### Sorbitol

Acest medicament conține 337,28 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Twynsta nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză.

### Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

### Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

### În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al telmisartan/amlodipină poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

#### *Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale*

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând acest medicament, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepressiv. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

#### *Corticosteroizi (administrare sistemică)*

Scăderea efectului antihipertensiv.

### Interacțiuni legate de telmisartan

#### Administrarea concomitentă nu este recomandată

#### *Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu*

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului.

#### *Litiu:*

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

#### *Alte medicamente antihipertensive care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### Administrare concomitentă care necesită prudență

#### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene:*

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu

medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

#### *Ramipril*

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

#### Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

##### *Digoxină*

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

#### Interacțiuni legate de amlodipină

##### Administrare concomitentă care necesită prudență

##### *Inhibitori CYP3A4*

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

##### *Inductori ai CYP3A4*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în cazul administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Prin urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicina, *Hypericum perforatum*).

##### *Grapefruit și suc de grapefruit*

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

#### Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

##### *Tacrolimus*

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus, atunci când este administrat concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

##### *Ciclosporină*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși tratați concomitent cu ciclosporină și amlodipină sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la

care au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatice minime variabile (medie 0% 40%) de ciclosporină. Trebuie luată în considerare/ trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină la pacienții cu transplant renal tratați concomitent cu amlodipină, iar reducerile dozelor de ciclosporină se vor face în funcție de necesități.

#### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

#### *Altele*

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea telmisartan/amlodipină la gravide. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției cu privire la toxicitatea la animale.

#### Telmisartan

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere a procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

#### *Amlodipina*

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.



### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugară a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea telmisartan/amlodipină și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoidelor produse de blocantele canalelor de calciu care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Acest medicament are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincope grave.

Reacțiile adverse raportate anterior pentru una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) pot fi de asemenea posibile reacții adverse la Twynsta, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în timpul perioadei de după punerea pe piață.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța și tolerabilitatea Twynsta au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Twynsta	Telmisartan	Amlodipină
<b><i>Infecții și infestări</i></b>			
Mai puțin frecvente		infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, incluzând cistită	
Rare	cistită	sepsis, inclusiv cu final letal <sup>1</sup>	
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>			
Mai puțin frecvente		anemie	
Rare		trombocitopenie, eozinofilie	
Foarte rare			leucocitopenie, trombocitopenie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i></b>			
Rare		hipersensibilitate, reacții anafilactice	
Foarte rare			hipersensibilitate
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>			
Mai puțin frecvente		hiperkaliemie	
Rare		hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)	
Foarte rare			hiperglicemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>			
Mai puțin frecvente			modificări ale dispoziției
Rare	depresie, anxietate, insomnie		confuzie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă,		

	neuropatie periferică, hipostezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal
<b><i>Tulburări oculare</i></b>			
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară interstițială <sup>3</sup>		
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree, greață	flatulență	modificări ale tranzitului intestinal
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	discomfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>			
Rare		Valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări hepatice <sup>2</sup>	

Foarte rare			hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestază)
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>			
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<b><i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i></b>			
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă		ginecomastie
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>			

Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creștere a concentrației serice de acid uric	creștere a valorilor concentrației de creatinine-fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

<sup>1</sup>: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

<sup>2</sup>: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

<sup>3</sup>: cazuri de boală pulmonară interstițială (pneumonie predominant interstițială și pneumonie eozinofilică) au fost raportate din experiența după punerea pe piață cu telmisartan.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la inclusiv cu final letal.

### Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatiche ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu: codul ATC: C09DB04.

Twynsta conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Twynsta determină scăderi eficace și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore..

#### Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT<sub>1</sub>, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikina. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc presiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic a medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinaintea de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, conducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi, administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a dus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a eficienței fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatică și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la

deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluat prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

#### Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de  $\geq 95$  și  $\leq 119$  mmHg), tratamentul cu Twynsta, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între 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) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice  $\leq 90$  mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului. În cadrul unui subgrup de 1051 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg cu 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg cu 80 mg/5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) și asociate cu frecvențe de apariție ale edemelor semnificativ mai reduse (1,4% cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg, cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg, cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor dedoze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg).



După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mmHg cu 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mmHg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mmHg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7%, cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Twynsta a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Twynsta 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Twynsta 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Twynsta a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct. 4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Twynsta, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Twynsta 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Twynsta 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24 9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Twynsta nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet zaharat.

Twynsta nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Twynsta la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Twynsta sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei, atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate.

### Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-\infty}$ ) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

### Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție ( $V_{ds}$ ) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatică.

### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

### Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică bi-exponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatică maxime ( $C_{max}$ ) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatică au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total ( $Cl_{tot}$ ) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatică a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatică.  $C_{max}$  și într-o măsură mai mică ASC, cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

### Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

### Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatică ale telmisartanului,  $C_{max}$  fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

### Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatică maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

### Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatică de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuau ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatică mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de

proteinele plasmatică la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală. Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

#### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durata de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

#### Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatică a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofi tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

#### Amlodipina

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m<sup>2</sup>). nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Albastru briliant FCF (E 133)  
Oxid negru de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Meglumină  
Celuloză microcristalină  
Povidonă K25  
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)  
Hidroxid de sodiu  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 30 x 1, 90 x 1 comprimate sau ambalaje multiple care conțin 360 de comprimate (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/648/015 (14 comprimate)  
EU/1/10/648/016 (28 comprimate)

EU/1/10/648/017 (30 x 1 comprimate)  
EU/1/10/648/018 (56 comprimate)  
EU/1/10/648/019 (90 x 1 comprimate)  
EU/1/10/648/020 (98 comprimate)  
EU/1/10/648/021 (360 (4 x 90 x 1) comprimate)

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 7 octombrie 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 337,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două, straturi albastru și alb, marcate cu A4 pe o față și cu sigla companiei pe stratul alb.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Twynsta 80 mg/10 mg este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Twynsta 40 mg/10 mg sau Twynsta 80 mg/5 mg.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiune arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată din acest medicament este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat telmisartan 80 mg/amlodipină 10 mg pe zi. Acest medicament este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acesteia la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).

Terapie în asociere

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate poate fi administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu Twynsta 40 mg/10 mg sau Twynsta 80 mg/5 mg.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și

telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Twynsta 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi, reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat.

#### Terapie de substituție

Pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Twynsta comprimate, care conține aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

#### Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea Twynsta acestor tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor.

#### Insuficiență hepatică

Twynsta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Telmisartan/amlodipină trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării telmisartan/amlodipină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Twynsta poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Twynsta cu o cantitate suficientă de lichid.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut.

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente

antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandările de doze. De aceea, telmisartan/amlodipină trebuie utilizată cu atenție în cazul acestor pacienți.

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

#### Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

#### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării telmisartan/amlodipină apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, si, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

#### Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

#### Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.



### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea telmisartan/amlodipină în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

### Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice.

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară. De aceea, la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul, poate fi necesară, o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

### Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu.

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
  - Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hipokaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravarea disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal, (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrilor, rhabdomioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

### Sorbitol

Acest medicament conține 337,28 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Twynsta nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză.

### Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

## Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

### În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al telmisartan/amlodipină poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

#### *Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale*

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând telmisartan/amlodipină, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepresive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

#### *Corticosteroizi (administrare sistemică)*

Scăderea efectului antihipertensiv.

## Interacțiuni legate de telmisartan

### Administrarea concomitentă nu este recomandată

#### *Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu*

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată, ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului din sânge.

#### *Litiu*

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

#### *Alte medicamente antihipertensive care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Administrare concomitentă care necesită prudență

#### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene*

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale,

incluzând insuficiență renală acută posibilă, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

#### *Ramipril*

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

#### Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

##### *Digoxină*

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

#### Interacțiuni legate de amlodipină

##### Administrare concomitentă care necesită prudență

##### *Inhibitori CYP3A4*

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

##### *Inductori ai CYP3A4*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în cazul administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Prin urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicina, *Hypericum perforatum*).

##### *Grapefruit și suc de grapefruit*

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

#### Administrarea concomitentă care trebuie luată în considerare

##### *Tacrolimus*

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus, atunci când este administrat concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

##### *Ciclosporină*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși tratați concomitent cu ciclosporină și amlodipină sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatice minime variabile (medie 0% 40%) de

ciclosporină. Trebuie luată în considerare/ trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatică de ciclosporină la pacienții cu transplant renal tratați concomitent cu amlodipină, iar reducerile dozelor de ciclosporină se vor face în funcție de necesități.

#### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

#### *Altele*

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea telmisartan/amlodipină la gravide. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

#### *Telmisartan*

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atență observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

#### *Amlodipina*

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea telmisartan/amlodipină și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor produse de blocantele canalelor de calciu, care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Acest medicament are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincope grave.

Reacțiile adverse raportate anterior pentru una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) pot fi de asemenea posibile reacții adverse la Twynsta, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în timpul perioadei de după punerea pe piață.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța și tolerabilitatea Twynsta au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Twynsta	Telmisartan	Amlodipină
<b><i>Infecții și infestări</i></b>			
Mai puțin frecvente		infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, incluzând cistită	
Rare	cistită	sepsis, inclusiv cu final letal <sup>1</sup>	
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>			
Mai puțin frecvente		anemie	
Rare		trombocitopenie, eozinofilie	
Foarte rare			leucocitopenie, trombocitopenie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i></b>			
Rare		hipersensibilitate, reacții anafilactice	
Foarte rare			hipersensibilitate
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>			
Mai puțin frecvente		hiperkaliemie	
Rare		hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)	
Foarte rare			hiperglicemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>			
Mai puțin frecvente			modificări ale dispoziției
Rare	depresie, anxietate, insomnie		confuzie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă,		

	neuropatie periferică, hipostezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal
<b><i>Tulburări oculare</i></b>			
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară interstițială <sup>3</sup>		
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>			
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree, greață	flatulență	modificări ale tranzitului intestinal
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	discomfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>			
Rare		Valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări	

		hepatice <sup>2</sup>	
Foarte rare			hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestază)
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>			
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<b><i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i></b>			
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă		ginecomastie
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>			



Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<b>Investigații diagnostice</b>			
Mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creștere a concentrației serice de acid uric	creștere a valorilor concentrației de creatinine-fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

<sup>1</sup>: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

<sup>2</sup>: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

<sup>3</sup>: cazuri de boală pulmonară interstițială (pneumonie predominant interstițială și pneumonie eozinofilică) au fost raportate din experiența după punerea pe piață cu telmisartan.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la șoc inclusiv cu final letal.

### Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatiche ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB04.

Twynsta conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul, și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Twynsta determină scăderi eficiente și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore.

#### Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT<sub>1</sub>, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc presiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic a medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinaintea de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, conducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi, administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a condus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatică și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la

deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluată prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

#### Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de  $\geq 95$  și  $\leq 119$  mmHg), tratamentul cu Twynsta, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între 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) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice  $\leq 90$  mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

În cadrul unui subgrup de 1050 pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD  $\geq 100$  mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg cu 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg cu 80 mg/5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) și asociate cu frecvențe de apariție ale edemelor semnificativ mai reduse (1,4% cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg, cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg).

După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mmHg cu 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mmHg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mmHg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7% cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Twynsta a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Twynsta 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Twynsta 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Twynsta a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct. 4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Twynsta, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Twynsta 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Twynsta 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24 9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Twynsta nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet zaharat.

Twynsta nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Twynsta la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Twynsta sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate.

### Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-\infty}$ ) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

### Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție ( $V_{ds}$ ) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatică.

### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

### Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică bi-exponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatică maxime ( $C_{max}$ ) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatică au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total ( $Cl_{tot}$ ) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatică a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatică.  $C_{max}$  și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

### Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

### Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatică ale telmisartanului,  $C_{max}$  fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

### Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatică maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

### Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatică de telmisartan. Cu toate acestea la pacienții cu insuficiență renală care efectuau ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatică mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de

proteinele plasmatică la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală. Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiență renală.

#### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durata de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

#### Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatică a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

#### Amlodipina

Datele preclinic nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m<sup>2</sup>). nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Albastru brilliant FCF (E 133)  
Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Meglumină  
Celuloză microcristalină  
Povidonă K25  
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)  
Hidroxid de sodiu  
Sorbitol (E420)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 30 x 1, 90 x 1 comprimate sau ambalaje multiple care conțin 360 de comprimate (4 pachete de 90 x 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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



## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 7 octombrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE - 40 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 comprimate.  
Componentă a unui ambalaj colectiv, nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate 40 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 10 comprimate - 40 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE - 40 mg/10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 comprimate.  
Componentă a unui ambalaj colectiv, nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU BLUE BOX – 40 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate - 40 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 10 comprimate- 40 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE - 80 mg/5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 comprimate.  
Componentă a unui ambalaj colectiv, nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU BLUE BOX – 80 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate - 80 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 10 comprimate - 80 mg/5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE 80 mg/10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 comprimate.  
Componentă a unui ambalaj colectiv, nu poate fi vândută separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETA AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU BLUE BOX – 80 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sorbitol (E420)  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 7 comprimate - 80 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister cu 10 comprimate 80 mg/10 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate  
telmisartan/amlodipină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (Sigla)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informații pentru utilizator**  
**Twynsta 40 mg/5 mg comprimate**  
Telmisartan/Amlodipină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează**

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.

- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

**Twynsta este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.

- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor, nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta**

**Nu luați Twynsta**

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustare a aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și punctul „Nu luați Twynsta”.
- dacă luați digoxină, un medicament utilizat pentru tratamentul insuficienței cardiace.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

### **Copii și adolescenți**

Twynsta nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Twynsta împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Twynsta:



- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice ” care elimină apa”).
- antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice)
- sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

### **Twynsta împreună cu alimente și băuturi**

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețelă atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea rămâne gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

### **Twynsta conține sorbitol.**

Acest medicament conține 168,64 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

## **3. Cum să luați Twynsta**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

### **Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

### **Dacă uitați să luați Twynsta**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

### **Dacă încetați să luați Twynsta**

Este important să utilizați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență**

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări.

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor

(angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflare a gleznelor (edeme).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectare a nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Twynsta.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat). tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtare a respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectare a celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge (leucopenie) număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii.

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Twynsta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Twynsta**

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb,

meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

### **Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, marcate cu A1 pe o față și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

SCS 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 88

**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

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**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**

SCS 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 București  
Tel: +40 21 302 28 00

**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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Prospect: Informații pentru utilizator**  
**Twynsta 40 mg/10 mg comprimate**  
Telmisartan/Amlodipină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează**

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.

- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

**Twynsta este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.

- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor, nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta**

**Nu luați Twynsta**

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).



- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau în ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/ care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Twynsta”.
- dacă luați digoxină, un medicament utilizat pentru tratamentul insuficienței cardiace.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

### **Copii și adolescenți**

Twynsta nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Twynsta împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați ,ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Twynsta:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice "care elimină apa").
- antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice)
- sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

### **Twynsta împreună cu alimente și băuturi**

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețeață atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea rămâne gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeață sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

### **Twynsta conține sorbitol.**

Acest medicament conține 168,64 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

### **3. Cum să luați Twynsta**

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

#### **Dacă uitați să luați Twynsta**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

#### **Dacă încetați să luați Twynsta**

Este important să utilizați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență**

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări.

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflare a gleznelor (edeme).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătaii rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătaile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacțiile adverse rare rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectare a nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Twynsta.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celulele roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătaii rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală, urticarie, umflare rapidă la nivelul pielii și mucoaselor care poate produce moartea, (angioedem cu final letal), erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtare a respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectare a celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută,

dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge(leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii, (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii.

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Twynsta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Twynsta**

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

### **Cum arată TWYNSTA și conținutul ambalajului**

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, marcate cu A2 pe o față și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

##### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

##### **Fabricantul**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

SCS 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 88

**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

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**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**

SCS 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 București  
Tel: +40 21 302 28 00

**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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.



**Prospect: Informații pentru utilizator**  
**Twynsta 80 mg/5 mg comprimate**  
Telmisartan/Amlodipină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează**

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.

- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează astfel tensiunea arterială.

**Twynsta este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.

- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor, nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale mari pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta**

**Nu luați Twynsta**

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).

- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau în ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și a punctul „Nu luați Twynsta”.
- dacă luați digoxină, un medicament utilizat pentru tratamentul insuficienței cardiace.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

### **Copii și adolescenți**

Twynsta Nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Twynsta împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Twynsta:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice "care elimină apa").
- antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice)
- sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

### **Twynsta împreună cu alimente și băuturi**

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețelă atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea rămâne gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

### Twynsta conține sorbitol

Acest medicament conține 337,28 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte ca să luați sau să vi se administreze acest medicament.

## 3. Cum să luați Twynsta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

### Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

### Dacă uitați să luați Twynsta

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

### Dacă încetați să luați Twynsta

Este important să utilizați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

## **Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență**

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări.

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

### Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflarea gleznelor (edeme).

### Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

### Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectarea nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

### Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Twynsta.

### Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

### Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celulele roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

### Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului din sânge (la pacienți cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală, urticarie, umflare rapidă la nivelul pielii și mucoaselor care pot produce moartea (angioedem cu final letal), erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

#### Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

#### Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtarea respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

#### Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Confuzie.

#### Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge (leucopenie) număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii.

#### Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Twynsta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Twynsta**

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

### **Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului**

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, marcate cu A3 pe o față și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**Fabricantul**  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

SCS 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 88

**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

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**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**

SCS 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 București  
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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Prospect: Informații pentru utilizator**  
**Twynsta 80 mg/10 mg comprimate**  
Telmisartan/Amlodipină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează**

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.

- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează astfel tensiunea arterială.

**Twynsta este utilizat pentru** tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.

- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta**

**Nu luați Twynsta**

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).

- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Twynsta”.
- dacă luați digoxină un medicament utilizat pentru tratamentul insuficienței cardiace.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea de Twynsta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Twynsta împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Twynsta:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice ” care elimină apa”).
- antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice)
- sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

### **Twynsta împreună cu alimente și băuturi**

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețelă atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea rămâne gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum ar fi sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

### Twynsta conține sorbitol.

Acest medicament conține 337,28 mg sorbitol pe fiecare comprimat.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte ca să luați sau să vi se administreze acest medicament.

## 3. Cum să luați Twynsta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

### Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

### Dacă uitați să luați Twynsta

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

### Dacă încetați să luați Twynsta

Este important să utilizați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

## **Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență**

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări.

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

### Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflare a gleznelor (edeme).

### Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

### Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectare a nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău. concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

### Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Twynsta.

### Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

### Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

### Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), scăderea concentrației de zahăr din sânge (la pacienți cu diabet zaharat) tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală, urticarie, umflare rapidă la nivelul pielii și mucoaselor care pot produce moartea (angioedem cu final letal), erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

#### Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

#### Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtare a respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

#### Reacțiile adverse rare pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Confuzie.

#### Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge(leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii.

#### Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Twynsta**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Twynsta**

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

### **Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului**

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, marcate cu A4 pe o față și cu sigla companiei pe startul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

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



Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

SCS 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 88

**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

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**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**

SCS 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 București  
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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.