

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 168,64 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 14 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A1 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti:

Terapia add on

Twynsta 40 mg/5 mg è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con amlodipina 5 mg in monoterapia.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di questo medicinale è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa da 80 mg di telmisartan/10 mg di amlodipina al giorno. Questo medicinale è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Twynsta 40 mg/5 mg può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con 5 mg di amlodipina in monoterapia.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

I pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Twynsta 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno.

Anziani (>65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Negli anziani si raccomandano regimi posologici di amlodipina normali, ma l'aumento della dose deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza telmisartan/amlodipina in tali pazienti poiché amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile (vedere anche paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

Twynsta è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata telmisartan/amlodipina deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan/amlodipina nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Twynsta può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Twynsta con del liquido.

Twynsta deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e compromissione epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan/amlodipina con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

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

Compromissione epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance.

L'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Amlodipina pertanto deve essere inizialmente assunta al dosaggio più basso e si deve prestare cautela sia all'inizio del trattamento sia quando si aumenta la dose.

Telmisartan/amlodipina deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando telmisartan/amlodipina è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan/amlodipina in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

Pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate ad es. da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di telmisartan/amlodipina si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

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

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

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

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

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali sottostanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali

che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di telmisartan non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di telmisartan/amlodipina nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto miocardico.

Pazienti con insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA), l'incidenza riportata per l'edema polmonare è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con insufficienza cardiaca devono quindi essere trattati con cautela. I calcioantagonisti, inclusa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e la mortalità.

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; può essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (ad es. infezioni), lisi cellulare (ad es. ischemia acuta di un arto, rhabdmiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti anziani

L'aumento della dose di amlodipina deve avvenire con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sorbitolo

Ogni compressa contiene 168,64 mg di sorbitolo (E420).

Sodio

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

Cardiomiopatia ischemica

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con bloccanti del recettore dell'angiotensina II è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di telmisartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni legate all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di telmisartan/amlodipina può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso questo medicinale, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni legate al telmisartan

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

I bloccanti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio, ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Altri agenti antipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

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

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi mediani della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina.

Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Interazioni legate all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina e forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo a un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina, con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Le conseguenze cliniche di queste variazioni farmacocinetiche possono essere più pronunciate negli anziani. Pertanto possono essere necessari un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

In seguito alla co-somministrazione di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione arteriosa e deve essere considerato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di medicinali concomitanti, in particolare di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina e *Hypericum perforatum*).

Dantrolene (infusione)

Negli animali si osservano fibrillazione ventricolare e collasso cardiovascolare letali in associazione a iperkaliemia dopo la somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di calcioantagonisti come l'amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Pompelmo e succo di pompelmo

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché a biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto chiaro. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Ciclosporine

Non sono stati effettuati studi di interazione con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, nei quali sono stati osservati aumenti variabili delle concentrazioni di valle (media 0%-40%) di ciclosporina. Bisogna prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale in trattamento con amlodipina e, se necessario, deve essere ridotta la dose di ciclosporina.

Inibitori del bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR)

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A4. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di telmisartan/amlodipina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali con telmisartan/amlodipina.

Telmisartan

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

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un bloccante del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale,

oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione a bloccanti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto bloccanti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

L'amlodipina è escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile.

In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state segnalate alterazioni biochimiche reversibili a carico della testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti a stabilire il potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità. In uno studio condotto sui ratti sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Twynsta altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini (vedere paragrafo 4.8). In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Twynsta, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza e la tollerabilità di Twynsta sono state valutate in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3.500 pazienti, più di 2.500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			
Non comune		infezioni delle vie respiratorie superiori incluse faringite e sinusite, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite	
Raro	cistite	sepsi anche con esito fatale ¹	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Non comune		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Molto raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Raro		ipersensibilità, reazione anafilattica	
Molto raro			ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
Non comune		iperkaliemia	
Raro		ipoglicemia (in pazienti diabetici), iponatriemia	
Molto raro			iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Non comune			cambiamento di umore
Raro	depressione, ansia, insonnia		confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Comune	capogiro		
Non comune	sonnolenza, emicrania, cefalea,		

	parestesia		
Raro	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremore		
Molto raro			sindrome extrapiramidale, ipertonìa
Patologie dell'occhio			
Comune			disturbi visivi (inclusa diplopia)
Non comune			compromissione della visione
Raro		disturbi visivi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
Non comune	vertigini		tinnito
Patologie cardiache			
Non comune	bradicardia, palpitazioni		
Raro		tachicardia	
Molto raro			infarto miocardico, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale
Patologie vascolari			
Non comune	ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore		
Molto raro			vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Non comune	tosse	dispnea	dispnea, rinite
Molto raro	malattia polmonare interstiziale ³		
Patologie gastrointestinali			
Comune			alterate abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
Non comune	dolore addominale, diarrea, nausea	flatulenza	

Raro	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, bocca secca	fastidio allo stomaco	
Molto raro			pancreatite, gastrite
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Raro		funzionalità epatica anormale, disturbo epatico ²	
Molto raro			epatite, itterizia, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Non comune	prurito	iperidrosi	alopecia, porpora, alterazione del colore della pelle, iperidrosi
Raro	eczema, eritema, eruzione cutanea	angioedema (anche con esito fatale), eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica, orticaria	
Molto raro			angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità
Non nota			necrolisi epidermica tossica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Comune			tumefazione delle caviglie
Non comune	artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia		

Raro	dolore dorsale, dolore agli arti (dolore alle gambe)	dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)	
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
Non comune		compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta	disturbo della minzione, pollachiuria
Raro	nicturia		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
Non comune	disfunzione erettile		ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Comune	edema periferico		
Non comune	astenia, dolore toracico, stanchezza, edema		dolore
Raro	malessere	malattia simil-influenzale	
<i>Esami diagnostici</i>			
Non comune	enzimi epatici aumentati	creatinina ematica aumentata	peso aumentato, peso diminuito
Raro	acido urico ematico aumentato	creatinfosfochinasi ematica aumentata, emoglobina diminuita	

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica anormale/disturbo epatico registrati nell'esperienza post-marketing con telmisartan si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

³: dall'esperienza post-marketing con telmisartan sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale prevalentemente polmonite interstiziale e polmonite eosinofila).

Descrizione di reazioni avverse particolari

Angioedema intestinale

Sono stati riportati casi di angioedema intestinale dopo l'uso di bloccanti del recettore dell'angiotensina II (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Si prevede che segni e sintomi di sovradosaggio siano in linea con effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock con esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan sia di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento degli arti, e sali e liquidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può risultare utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento dell'amlodipina. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB04.

Twynsta associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un bloccante del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un calcioantagonista di tipo diidropiridinico, l'amlodipina. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Twynsta, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione arteriosa efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un bloccante specifico del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan da 80 mg determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore e resta misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi da 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un'apparente tendenza verso una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica. Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di sostanze rappresentative di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo.

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccanti dei canali lenti del calcio o calcioantagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici sia a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulle cellule della muscolatura liscia vasale che su quelle della muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica sia ortostatica nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV NYHA hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV NYHA in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nell'insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o riscontri oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE-inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare.

Telmisartan/amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1.461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg) il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione di Twynsta ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai singoli componenti in monoterapia.

Twynsta ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori < 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1.050 pazienti con ipertensione da moderata a grave ($\text{PAD} \geq 100 \text{ mmHg}$) il 32,7-51,8% ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan sia con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4% con 40 mg/5 mg; 0,5% con 80 mg/5 mg; 17,6% con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 1.097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7%, 63,8% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42%, 56,7% con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4% in confronto a 24,9%, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7%, 66,5% con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1% con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Twynsta si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Twynsta 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Twynsta 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Twynsta nel programma di sperimentazione clinica è stata bassa e soltanto il 12,7% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle previste dai profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati ad edema (edema periferico, edema generalizzato ed edema) sono stati costantemente minori nei pazienti che avevano ricevuto Twynsta in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3% con Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8% con Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4% con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9% con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Twynsta si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Twynsta non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25.620 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare

(ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Twynsta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Twynsta sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6% circa (dose da 40 mg) e il 19% circa (dose da 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno sia che venga assunto con del cibo.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione >20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, principalmente in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (circa 1.000 ml/min) se confrontata al flusso ematico epatico (circa 1.500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita terminale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato

stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione dell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Sesso

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi: nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani. Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e grave è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con compromissione renale l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. I pazienti con insufficienza epatica presentano una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (di 13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dose da 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella dell'intervallo di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali. In entrambe le specie sono stati osservati aumento

dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri bloccanti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

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

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

Tossicologia della riproduzione

Studi di riproduzione condotti in ratti e topi hanno evidenziato ritardo nella data del parto, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza della prole a dosi superiori di circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die su base mg/m²).

In uno altro studio sui ratti in cui i maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a una dose paragonabile a quella somministrata nell'uomo (espressa in mg/kg), sono emerse riduzioni dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone nel plasma, così come una riduzione della densità spermatica e del numero di spermatozoi maturi e di cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli posologici giornalieri pari a 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i topi simile e per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era prossima alla dose massima tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi di mutagenesi non hanno evidenziato effetti correlati al medicinale né a livello genico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato (preparato da amido di mais)
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 14, 28, 56, 98 compresse o blister divisibili per dose unitaria di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 30 x 1, 90 x 1 compresse e confezioni multiple contenenti 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

Telmisartan deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 ottobre 2010
Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 168,64 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 14 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A2 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti:

Terapia add on

Twynsta 40 mg/10 mg è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con amlodipina 10 mg in monoterapia.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di questo medicinale è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa da 80 mg di telmisartan/10 mg di amlodipina al giorno. Questo medicinale è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Twynsta 40 mg/10 mg può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con 10 mg di amlodipina in monoterapia.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

I pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Twynsta 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno.

Anziani (>65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Negli anziani si raccomandano regimi posologici di amlodipina normali, ma l'aumento della dose deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza telmisartan/amlodipina in tali pazienti poiché amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile (vedere anche paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

Twynsta è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata telmisartan/amlodipina deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan/amlodipina nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Twynsta può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Twynsta con del liquido.

Twynsta deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e compromissione epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan/amlodipina con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

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

Compromissione epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance.

L'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Amlodipina pertanto deve essere inizialmente assunta al dosaggio più basso e si deve prestare cautela sia all'inizio del trattamento sia quando si aumenta la dose.

Telmisartan/amlodipina deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando telmisartan/amlodipina è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan/amlodipina in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

Pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate ad es. da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di telmisartan/amlodipina si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

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

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

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

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

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali sottostanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali

che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di telmisartan non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di telmisartan/amlodipina nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto miocardico.

Pazienti con insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA), l'incidenza riportata per l'edema polmonare è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con insufficienza cardiaca devono quindi essere trattati con cautela.

I calcioantagonisti, inclusa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e la mortalità.

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; può essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (ad es. infezioni), lisi cellulare (ad es. ischemia acuta di un arto, rhabdmiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti anziani

L'aumento della dose di amlodipina deve avvenire con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sorbitolo

Ogni compressa contiene 168,64 mg di sorbitolo (E420).

Sodio

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

Cardiomiopatia ischemica

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con bloccanti del recettore dell'angiotensina II è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di telmisartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni legate all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di telmisartan/amlodipina può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso questo medicinale, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni legate al telmisartan

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

I bloccanti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio, ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Altri agenti antipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

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

Interazioni legate all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina e forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo a un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina, con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Le conseguenze cliniche di queste variazioni farmacocinetiche possono essere più pronunciate negli anziani. Pertanto possono essere necessari un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

In seguito alla co-somministrazione di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione arteriosa e deve essere considerato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di medicinali concomitanti, in particolare di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina e *Hypericum perforatum*).

Dantrolene (infusione)

Negli animali si osservano fibrillazione ventricolare e collasso cardiovascolare letali in associazione a iperkaliemia dopo la somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di calcioantagonisti come l'amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Pompelmo e succo di pompelmo

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché a biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto chiaro. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Ciclosporine

Non sono stati effettuati studi di interazione con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, nei quali sono stati osservati aumenti variabili delle concentrazioni di valle (media 0%-40%) di ciclosporina. Bisogna prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale in trattamento con amlodipina e, se necessario, deve essere ridotta la dose di ciclosporina.

Inibitori del bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR)

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A4. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di telmisartan/amlodipina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali con telmisartan/amlodipina.

Telmisartan

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

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un bloccante del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale,

oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione a bloccanti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto bloccanti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

L'amlodipina è escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile.

In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state segnalate alterazioni biochimiche reversibili a carico della testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti a stabilire il potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità. In uno studio condotto sui ratti sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Twynsta altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini (vedere paragrafo 4.8). In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Twynsta, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza e la tollerabilità di Twynsta sono state valutate in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3.500 pazienti, più di 2.500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			
Non comune		infezioni delle vie respiratorie superiori incluse faringite e sinusite, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite	
Raro	cistite	sepsi anche con esito fatale ¹	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Non comune		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Molto raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Raro		ipersensibilità, reazione anafilattica	
Molto raro			ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
Non comune		iperkaliemia	
Raro		ipoglicemia (in pazienti diabetici), iponatriemia	
Molto raro			iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Non comune			cambiamento di umore
Raro	depressione, ansia, insonnia		confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Comune	capogiro		
Non comune	sonnolenza, emicrania, cefalea,		

	parestesia		
Raro	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremore		
Molto raro			sindrome extrapiramidale, ipertonìa
Patologie dell'occhio			
Comune			disturbi visivi (inclusa diplopia)
Non comune			compromissione della visione
Raro		disturbi visivi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
Non comune	vertigini		tinnito
Patologie cardiache			
Non comune	bradicardia, palpitazioni		
Raro		tachicardia	
Molto raro			infarto miocardico, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale
Patologie vascolari			
Non comune	ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore		
Molto raro			vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Non comune	tosse	dispnea	dispnea, rinite
Molto raro	malattia polmonare interstiziale ³		
Patologie gastrointestinali			
Comune			alterate abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
Non comune	dolore addominale, diarrea, nausea	flatulenza	

Raro	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, bocca secca	fastidio allo stomaco	
Molto raro			pancreatite, gastrite
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Raro		funzionalità epatica anormale, disturbo epatico ²	
Molto raro			epatite, itterizia, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Non comune	prurito	iperidrosi	alopecia, porpora, alterazione del colore della pelle, iperidrosi
Raro	eczema, eritema, eruzione cutanea	angioedema (anche con esito fatale), eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica, orticaria	
Molto raro			angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità
Non nota			necrolisi epidermica tossica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Comune			tumefazione delle caviglie
Non comune	artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia		

Raro	dolore dorsale, dolore agli arti (dolore alle gambe)	dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)	
Patologie renali e urinarie			
Non comune		compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta	disturbo della minzione, pollachiuria
Raro	nicturia		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
Non comune	disfunzione erettile		ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Comune	edema periferico		
Non comune	astenia, dolore toracico, stanchezza, edema		dolore
Raro	malessere	malattia simil-influenzale	
Esami diagnostici			
Non comune	enzimi epatici aumentati	creatinina ematica aumentata	peso aumentato, peso diminuito
Raro	acido urico ematico aumentato	creatinfosfochinasi ematica aumentata, emoglobina diminuita	

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica anormale/disturbo epatico registrati nell'esperienza post-marketing con telmisartan si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

³: dall'esperienza post-marketing con telmisartan sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale prevalentemente polmonite interstiziale e polmonite eosinofila).

Descrizione di reazioni avverse particolari

Angioedema intestinale

Sono stati riportati casi di angioedema intestinale dopo l'uso di bloccanti del recettore dell'angiotensina II (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Si prevede che segni e sintomi di sovradosaggio siano in linea con effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock con esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan sia di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento degli arti, e sali e liquidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può risultare utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento dell'amlodipina. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB04.

Twynsta associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un bloccante del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un calcioantagonista di tipo diidropiridinico, l'amlodipina. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Twynsta, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione arteriosa efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un bloccante specifico del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan da 80 mg determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore e resta misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi da 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un'apparente tendenza verso una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica. Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di sostanze rappresentative di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo.

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccanti dei canali lenti del calcio o calcioantagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici sia a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulle cellule della muscolatura liscia vasale che su quelle della muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica sia ortostatica nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV NYHA hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV NYHA in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nell'insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o riscontri oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE-inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare.

Telmisartan/amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1.461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg) il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione di Twynsta ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai singoli componenti in monoterapia.

Twynsta ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori < 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1.050 pazienti con ipertensione da moderata a grave ($\text{PAD} \geq 100 \text{ mmHg}$) il 32,7-51,8% ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan sia con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4% con 40 mg/5 mg; 0,5% con 80 mg/5 mg; 17,6% con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 1.097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7%, 63,8% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42%, 56,7% con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4% in confronto a 24,9%, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7%, 66,5% con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1% con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Twynsta si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Twynsta 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Twynsta 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Twynsta nel programma di sperimentazione clinica è stata bassa e soltanto il 12,7% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle previste dai profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati ad edema (edema periferico, edema generalizzato ed edema) sono stati costantemente minori nei pazienti che avevano ricevuto Twynsta in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3% con Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8% con Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4% con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9% con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Twynsta si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Twynsta non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25.620 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare

(ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Twynsta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Twynsta sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6% circa (dose da 40 mg) e il 19% circa (dose da 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno sia che venga assunto con del cibo.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione >20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, principalmente in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (circa 1.000 ml/min) se confrontata al flusso ematico epatico (circa 1.500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita terminale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato

stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione dell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Sesso

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi: nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani. Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e grave è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con compromissione renale l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. I pazienti con insufficienza epatica presentano una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (di 13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dose da 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella dell'intervallo di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali. In entrambe le specie sono stati osservati aumento

dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri bloccanti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

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

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

Tossicologia della riproduzione

Studi di riproduzione condotti in ratti e topi hanno evidenziato ritardo nella data del parto, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza della prole a dosi superiori di circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die su base mg/m²).

In uno altro studio sui ratti in cui i maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a una dose paragonabile a quella somministrata nell'uomo (espressa in mg/kg), sono emerse riduzioni dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone nel plasma, così come una riduzione della densità spermatica e del numero di spermatozoi maturi e di cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli posologici giornalieri pari a 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i topi simile e per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era prossima alla dose massima tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi di mutagenesi non hanno evidenziato effetti correlati al medicinale né a livello genico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato (preparato da amido di mais)
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 14, 28, 56, 98 compresse o blister divisibili per dose unitaria di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 30 x 1, 90 x 1 compresse e confezioni multiple contenenti 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

Telmisartan deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 ottobre 2010
Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 337,28 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 16 mm lunghezza con impresso il codice del prodotto A3 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti:

Terapia add on

Twynsta 80 mg/5 mg è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Twynsta 40 mg/5 mg.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di questo medicinale è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa da 80 mg di telmisartan/10 mg di amlodipina al giorno. Questo medicinale è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Twynsta 80 mg/5 mg può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Twynsta 40 mg/5 mg.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

I pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Twynsta 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno.

Anziani (>65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Negli anziani si raccomandano regimi posologici di amlodipina normali, ma l'aumento della dose deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza telmisartan/amlodipina in tali pazienti poiché amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile (vedere anche paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

Twynsta è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata telmisartan/amlodipina deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan/amlodipina nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Twynsta può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Twynsta con del liquido.

Twynsta deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e compromissione epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan/amlodipina con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

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

Compromissione epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance.

L'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Amlodipina pertanto deve essere inizialmente assunta al dosaggio più basso e si deve prestare cautela sia all'inizio del trattamento sia quando si aumenta la dose.

Telmisartan/amlodipina deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando telmisartan/amlodipina è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan/amlodipina in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

Pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate ad es. da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di telmisartan/amlodipina si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

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

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

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

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

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali sottostanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali

che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di telmisartan non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di telmisartan/amlodipina nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto miocardico.

Pazienti con insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA), l'incidenza riportata per l'edema polmonare è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con insufficienza cardiaca devono quindi essere trattati con cautela.

I calcioantagonisti, inclusa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e la mortalità.

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; può essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (ad es. infezioni), lisi cellulare (ad es. ischemia acuta di un arto, rhabdomiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti anziani

L'aumento della dose di amlodipina deve avvenire con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene 337,28 mg di sorbitolo per compressa.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Twynsta non è raccomandato per l'uso in pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio.

Sodio

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

Cardiomiopatia ischemica

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con bloccanti del recettore dell'angiotensina II è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di telmisartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni legate all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di telmisartan/amlodipina può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso questo medicinale, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni legate al telmisartan

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

I bloccanti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio, ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e

con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Altri agenti antipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

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

Interazioni legate all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina e forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo a un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina, con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Le conseguenze cliniche di queste variazioni farmacocinetiche possono essere più pronunciate negli anziani. Pertanto possono essere necessari un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

In seguito alla co-somministrazione di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione arteriosa e deve essere considerato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di medicinali concomitanti, in particolare di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina e Hypericum perforatum).

Dantrolene (infusione)

Negli animali si osservano fibrillazione ventricolare e collasso cardiovascolare letali in associazione a

iperkaliemia dopo la somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di calcioantagonisti come l'amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Pompelmo e succo di pompelmo

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto chiaro. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Ciclosporina

Non sono stati effettuati studi di interazione con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, nei quali sono stati osservati aumenti variabili delle concentrazioni di valle (media 0%-40%) di ciclosporina. Bisogna prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale in trattamento con amlodipina e, se necessario, deve essere ridotta la dose di ciclosporina.

Inibitori del bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR)

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A4. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di telmisartan/amlodipina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali con telmisartan/amlodipina.

Telmisartan

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

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un bloccante del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione a bloccanti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto bloccanti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

L'amlodipina è escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile.

In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state segnalate alterazioni biochimiche reversibili a carico della testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti a stabilire il potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità. In uno studio condotto sui ratti sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Twynsta altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini (vedere paragrafo 4.8). In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Twynsta, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza e la tollerabilità di Twynsta sono state valutate in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3.500 pazienti, più di 2.500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			
Non comune		infezioni delle vie respiratorie superiori incluse faringite e sinusite, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite	
Raro	cistite	sepsi anche con esito fatale ¹	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Non comune		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Molto raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Raro		ipersensibilità, reazione anafilattica	
Molto raro			ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
Non comune		iperkaliemia	
Raro		ipoglicemia (in pazienti diabetici), iponatriemia	
Molto raro			iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Non comune			cambiamento di umore
Raro	depressione, ansia, insonnia		confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			

Comune	capogiro		
Non comune	sonnolenza, emicrania, cefalea, parestesia		
Raro	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremore		
Molto raro			sindrome extrapiramidale, ipertonìa
<i>Patologie dell'occhio</i>			
Comune			disturbi visivi (inclusa diplopia)
Non comune			compromissione della visione
Raro		disturbi visivi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
Non comune	vertigini		tinnito
<i>Patologie cardiache</i>			
Non comune	bradicardia, palpitazioni		
Raro		tachicardia	
Molto raro			infarto miocardico, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale
<i>Patologie vascolari</i>			
Non comune	ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore		
Molto raro			vasculite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Non comune	tosse	dispnea	dispnea, rinite
Molto raro	malattia polmonare interstiziale ³		
<i>Patologie gastrointestinali</i>			

Comune			alterate abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
Non comune	dolore addominale, diarrea, nausea	flatulenza	
Raro	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, bocca secca	fastidio allo stomaco	
Molto raro			pancreatite, gastrite
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Raro		funzionalità epatica anormale, disturbo epatico ²	
Molto raro			epatite, itterizia, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Non comune	prurito	iperidrosi	alopecia, porpora, alterazione del colore della pelle, iperidrosi
Raro	eczema, eritema, eruzione cutanea	angioedema (anche con esito fatale), eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica, orticaria	
Molto raro			angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità
Non nota			necrolisi epidermica tossica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Comune			tumefazione delle caviglie

Non comune	artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia		
Raro	dolore dorsale, dolore agli arti (dolore alle gambe)	dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)	
Patologie renali e urinarie			
Non comune		compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta	disturbo della minzione, pollachiuria
Raro	nicturia		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
Non comune	disfunzione erettile		ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Comune	edema periferico		
Non comune	astenia, dolore toracico, stanchezza, edema		dolore
Raro	malessere	malattia simil-influenzale	
Esami diagnostici			
Non comune	enzimi epatici aumentati	creatinina ematica aumentata	peso aumentato, peso diminuito
Raro	acido urico ematico aumentato	creatinfosfochinasi ematica aumentata, emoglobina diminuita	

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica anormale/disturbo epatico registrati nell'esperienza post-marketing con telmisartan si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

³: dall'esperienza post-marketing con telmisartan sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale prevalentemente polmonite interstiziale e polmonite eosinofila).

Descrizione di reazioni avverse particolari

Angioedema intestinale

Sono stati riportati casi di angioedema intestinale dopo l'uso di bloccanti del recettore dell'angiotensina II (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Si prevede che segni e sintomi di sovradosaggio siano in linea con effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock con esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan sia di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento degli arti, e sali e liquidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può risultare utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento dell'amlodipina. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB04.

Twynsta associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un bloccante del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un calcioantagonista di tipo diidropiridinico, l'amlodipina. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Twynsta, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione arteriosa efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un bloccante specifico del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto

della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan da 80 mg determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore e resta misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi da 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un'apparente tendenza verso una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica. Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di sostanze rappresentative di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo.

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di esiti avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati

entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccanti dei canali lenti del calcio o calcioantagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici sia a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulle cellule della muscolatura liscia vasale che su quelle della muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica sia ortostatica nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV NYHA hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV NYHA in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nell'insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o riscontri oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE-inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare.

Telmisartan/amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1.461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg) il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione di Twynsta ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai singoli componenti in monoterapia.

Twynsta ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori <90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1.050 pazienti con ipertensione da moderata a grave ($\text{PAD} \geq 100 \text{ mmHg}$) il 32,7-51,8% ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan sia con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4% con 40 mg/5 mg; 0,5% con 80 mg/5 mg; 17,6% con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 1.097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7%, 63,8% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42%, 56,7% con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4% in confronto a 24,9%, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7%, 66,5% con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1% con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Twynsta si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Twynsta 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Twynsta 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Twynsta nel programma di sperimentazione clinica è stata bassa e soltanto il 12,7% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle previste dai profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati ad edema (edema periferico, edema generalizzato ed edema) sono stati costantemente minori nei pazienti che avevano ricevuto Twynsta in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3% con Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8% con Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4% con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9% con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Twynsta si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Twynsta non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25.620 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Twynsta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Twynsta sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6% circa (dose da 40 mg) e il 19% circa (dose da 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno sia che venga assunto con del cibo.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione >20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, principalmente in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (circa 1.000 ml/min) se confrontata al flusso ematico epatico (circa 1.500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita terminale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione dell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Sesso

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi: nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani. Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e grave è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con compromissione renale l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. I pazienti con insufficienza epatica presentano una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (di 13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dose da 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella dell'intervallo di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di

conversione dell'angiotensina sia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali. In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri bloccanti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

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

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

Tossicologia della riproduzione

Studi di riproduzione condotti in ratti e topi hanno evidenziato ritardo nella data del parto, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza della prole a dosi superiori di circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die su base mg/m²).

In uno altro studio sui ratti in cui i maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a una dose paragonabile a quella somministrata nell'uomo (espressa in mg/kg), sono emerse riduzioni dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone nel plasma, così come una riduzione della densità spermatica e del numero di spermatidi maturi e di cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli posologici giornalieri pari a 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i topi simile e per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era prossima alla dose massima tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi di mutagenesi non hanno evidenziato effetti correlati al medicinale né a livello genico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato (preparato da amido di mais)
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 14, 28, 56, 98 compresse o blister divisibili per dose unitaria di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 30 x 1, 90 x 1 compresse e confezioni multiple contenenti 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

Telmisartan deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 ottobre 2010
Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 337,28 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 16 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A4 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti:

Terapia add on

Twynsta 80 mg/10 mg è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Twynsta 40 mg/10 mg o Twynsta 80 mg/5 mg.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di questo medicinale è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa da 80 mg di telmisartan/10 mg di amlodipina al giorno. Questo medicinale è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Twynsta 80 mg/10 mg può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Twynsta 40 mg/10 mg o Twynsta 80 mg/5 mg.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

I pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Twynsta 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Twynsta contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno.

Anziani (>65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Negli anziani si raccomandano regimi posologici di amlodipina normali, ma l'aumento della dose deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'esperienza è limitata nei pazienti con compromissione renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza telmisartan/amlodipina in tali pazienti poiché amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile (vedere anche paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

Twynsta è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata telmisartan/amlodipina deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan/amlodipina nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Twynsta può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Twynsta con del liquido.

Twynsta deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e compromissione epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan/amlodipina con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

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

Compromissione epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance.

L'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Amlodipina pertanto deve essere inizialmente assunta al dosaggio più basso e si deve prestare cautela sia all'inizio del trattamento sia quando si aumenta la dose.

Telmisartan/amlodipina deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando telmisartan/amlodipina è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan/amlodipina in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

Pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate ad es. da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di telmisartan/amlodipina si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

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

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

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

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

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali sottostanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali

che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di telmisartan non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di telmisartan/amlodipina nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto miocardico.

Pazienti con insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA), l'incidenza riportata per l'edema polmonare è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con insufficienza cardiaca devono quindi essere trattati con cautela.

I calcioantagonisti, inclusa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e la mortalità.

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; può essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (ad es. infezioni), lisi cellulare (ad es. ischemia acuta di un arto, rhabdmiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti anziani

L'aumento della dose di amlodipina deve avvenire con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene 337,28 mg di sorbitolo per compressa.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Twynsta non è raccomandato per l'uso in pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio.

Sodio

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

Cardiomiopatia ischemica

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con bloccanti del recettore dell'angiotensina II è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di telmisartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni legate all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di telmisartan/amlodipina può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso questo medicinale, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni legate al telmisartan

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

I bloccanti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio, ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e

con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Altri agenti antipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

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

Interazioni legate all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina e forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo a un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina, con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Le conseguenze cliniche di queste variazioni farmacocinetiche possono essere più pronunciate negli anziani. Pertanto possono essere necessari un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

In seguito alla co-somministrazione di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione arteriosa e deve essere considerato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di medicinali concomitanti, in particolare di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina e *Hypericum perforatum*).

Dantrolene (infusione)

Negli animali si osservano fibrillazione ventricolare e collasso cardiovascolare letali in associazione a iperkaliemia dopo la somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di calcioantagonisti come l'amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Pompelmo e succo di pompelmo

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché a biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto chiaro. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Ciclosporine

Non sono stati effettuati studi di interazione con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, nei quali sono stati osservati aumenti variabili delle concentrazioni di valle (media 0% -40%) di ciclosporina. Bisogna prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale in trattamento con amlodipina e, se necessario, deve essere ridotta la dose di ciclosporina.

Inibitori del bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR)

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A4. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di telmisartan/amlodipina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali con telmisartan/amlodipina.

Telmisartan

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

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un bloccante del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale,

oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione a bloccanti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto bloccanti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

L'amlodipina è escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile.

In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state segnalate alterazioni biochimiche reversibili a carico della testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti a stabilire il potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità. In uno studio condotto sui ratti sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Twynsta altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini (vedere paragrafo 4.8). In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Twynsta, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante il periodo post-marketing.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza e la tollerabilità di Twynsta sono state valutate in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3.500 pazienti, più di 2.500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi	Twynsta	Telmisartan	Amlodipina
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			
Non comune		infezioni delle vie respiratorie superiori incluse faringite e sinusite, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite	
Raro	cistite	sepsi anche con esito fatale ¹	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Non comune		anemia	
Raro		trombocitopenia, eosinofilia	
Molto raro			leucocitopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Raro		ipersensibilità, reazione anafilattica	
Molto raro			ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
Non comune		iperkaliemia	
Raro		ipoglicemia (in pazienti diabetici), iponatriemia	
Molto raro			iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Non comune			cambiamento di umore
Raro	depressione, ansia, insonnia		confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Comune	capogiro		
Non comune	sonnolenza, emicrania, cefalea, parestesia		

Raro	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremore		
Molto raro			sindrome extrapiramidale, ipertonìa
Patologie dell'occhio			
Comune			disturbi visivi (inclusa diplopia)
Non comune			compromissione della visione
Raro		disturbi visivi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
Non comune	vertigini		tinnito
Patologie cardiache			
Non comune	bradicardia, palpitazioni		
Raro		tachicardia	
Molto raro			infarto miocardico, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale
Patologie vascolari			
Non comune	ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore		
Molto raro			vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Non comune	tosse	dispnea	dispnea, rinite
Molto raro	malattia polmonare interstiziale ³		
Patologie gastrointestinali			
Comune			alterate abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
Non comune	dolore addominale, diarrea, nausea	flatulenza	

Raro	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, bocca secca	fastidio allo stomaco	
Molto raro			pancreatite, gastrite
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Raro		funzionalità epatica anormale, disturbo epatico ²	
Molto raro			epatite, itterizia, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Non comune	prurito	iperidrosi	alopecia, porpora, alterazione del colore della pelle, iperidrosi
Raro	eczema, eritema, eruzione cutanea	angioedema (anche con esito fatale), eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica, orticaria	
Molto raro			angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità
Non nota			necrolisi epidermica tossica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Comune			tumefazione delle caviglie
Non comune	artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia		

Raro	dolore dorsale, dolore agli arti (dolore alle gambe)	dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)	
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
Non comune		compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta	disturbo della minzione, pollachiuria
Raro	nicturia		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
Non comune	disfunzione erettile		ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Comune	edema periferico		
Non comune	astenia, dolore toracico, stanchezza, edema		dolore
Raro	malessere	malattia simil-influenzale	
<i>Esami diagnostici</i>			
Non comune	enzimi epatici aumentati	creatinina ematica aumentata	peso aumentato, peso diminuito
Raro	acido urico ematico aumentato	creatinfosfochinasi ematica aumentata, emoglobina diminuita	

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica anormale/disturbo epatico registrati nell'esperienza post-marketing con telmisartan si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

³: dall'esperienza post-marketing con telmisartan sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale prevalentemente polmonite interstiziale e polmonite eosinofila).

Descrizione di reazioni avverse particolari

Angioedema intestinale

Sono stati riportati casi di angioedema intestinale dopo l'uso di bloccanti del recettore dell'angiotensina II (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Si prevede che segni e sintomi di sovradosaggio siano in linea con effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock con esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan sia di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento degli arti, e sali e liquidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può risultare utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento dell'amlodipina. Amlodipina non è dializzabile e telmisartan non viene rimosso dal sangue dall'emofiltrazione e non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB04.

Twynsta associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un bloccante del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un calcioantagonista di tipo diidropiridinico, l'amlodipina. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Twynsta, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione arteriosa efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un bloccante specifico del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan da 80 mg determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore e resta misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi da 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un'apparente tendenza verso una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica. Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di sostanze rappresentative di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo.

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccanti dei canali lenti del calcio o calcioantagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici sia a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulle cellule della muscolatura liscia vasale che su quelle della muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica sia ortostatica nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV NYHA hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV NYHA in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nell'insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o riscontri oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE-inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare.

Telmisartan/amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1.461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg) il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione di Twynsta ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai singoli componenti in monoterapia.

Twynsta ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) e -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori < 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1.050 pazienti con ipertensione da moderata a grave ($\text{PAD} \geq 100 \text{ mmHg}$) il 32,7-51,8% ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan sia con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4% con 40 mg/5 mg; 0,5% con 80 mg/5 mg; 17,6% con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 1.097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7%, 63,8% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42%, 56,7% con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4% in confronto a 24,9%, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Twynsta (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7%, 66,5% con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1% con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Twynsta si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Twynsta 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Twynsta 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Twynsta nel programma di sperimentazione clinica è stata bassa e soltanto il 12,7% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle previste dai profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati ad edema (edema periferico, edema generalizzato ed edema) sono stati costantemente minori nei pazienti che avevano ricevuto Twynsta in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3% con Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8% con Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4% con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4% con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9% con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Twynsta si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Twynsta non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25.620 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare

(ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Twynsta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Twynsta sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6% circa (dose da 40 mg) e il 19% circa (dose da 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno sia che venga assunto con del cibo.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione >20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, principalmente in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (circa 1.000 ml/min) se confrontata al flusso ematico epatico (circa 1.500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita terminale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato

stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione dell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Sesso

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi: nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani. Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e grave è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con compromissione renale l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione renale.

Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. I pazienti con insufficienza epatica presentano una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (di 13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dose da 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella dell'intervallo di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali. In entrambe le specie sono stati osservati aumento

dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri bloccanti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

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

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

Tossicologia della riproduzione

Studi di riproduzione condotti in ratti e topi hanno evidenziato ritardo nella data del parto, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza della prole a dosi superiori di circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die su base mg/m²).

In uno altro studio sui ratti in cui i maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a una dose paragonabile a quella somministrata nell'uomo (espressa in mg/kg), sono emerse riduzioni dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone nel plasma, così come una riduzione della densità spermatica e del numero di spermatozoi maturi e di cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli posologici giornalieri pari a 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i topi simile e per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era prossima alla dose massima tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi di mutagenesi non hanno evidenziato effetti correlati al medicinale né a livello genico né a livello cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato (preparato da amido di mais)
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 14, 28, 56, 98 compresse o blister divisibili per dose unitaria di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in scatole contenenti 30 x 1, 90 x 1 compresse e confezioni multiple contenenti 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

Telmisartan deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 ottobre 2010
Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

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

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

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - 40 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – CON BLUE BOX - 40 mg/5 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – SENZA BLUE BOX – 40 mg/5 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/007 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 40 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister divisibile per dose unitaria da 10 compresse - 40 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA - 40 mg/10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – CON BLUE BOX - 40 mg/10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – SENZA BLUE BOX - 40 mg/10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/014 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 40 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister divisibile per dose unitaria da 10 compresse - 40 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA - 80 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – CON BLUE BOX - 80 mg/5 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – SENZA BLUE BOX - 80 mg/5 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/021 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 80 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister divisibile per dose unitaria da 10 compresse - 80 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA - 80 mg/10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – CON BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE
(4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – SENZA BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twynsta 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse
Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

EU/1/10/648/028 (360 (4 confezioni da 90 x 1) compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 80 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister divisibile per dose unitaria da 10 compresse - 80 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twynsta 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Twynsta 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Twynsta e a cosa serve

Le compresse di Twynsta contengono due principi attivi chiamati telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione sanguigna:

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione sanguigna. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambi questi principi attivi lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione sanguigna diminuisce.

Twynsta è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione sanguigna non è sufficientemente controllata da amlodipina da sola.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come attacco di cuore, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Twynsta

Non prenda Twynsta

- se è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (È inoltre meglio evitare di prendere Twynsta anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se presenta un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica) oppure shock cardiogeno (una condizione in cui il suo cuore non è in grado di fornire abbastanza sangue al corpo).
- se soffre di insufficienza cardiaca a seguito di un attacco di cuore.
- se soffre di diabete o la sua funzionalità renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione sanguigna contenente aliskiren.

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

Avvertenze e precauzioni

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

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi di cuore.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sali nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione sanguigna (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (“diuretici”), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Livelli elevati di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell’aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco di cuore nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Twynsta:

- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta:
 - un ACE-inibitore (ad esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione sanguigna e la quantità di elettroliti (ad es. il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche “Non prenda Twynsta”.
- se è anziano e la dose deve essere aumentata.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Twynsta avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Twynsta autonomamente.

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

Bambini e adolescenti

Twynsta non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Twynsta

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

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.

- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio (alcuni “diuretici”).
- Bloccanti del recettore dell’angiotensina II.
- ACE-inibitori o aliskiren (vedere anche quanto riportato alle voci “Non prenda Twynsta” e “Avvertenze e precauzioni”).
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l’antibiotico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibiotici).
- Erba di San Giovanni.
- Dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura corporea).
- Medicinali usati per modificare il funzionamento del sistema immunitario (ad es. sirolimus, temsirolimus ed everolimus).
- Medicinali usati per l’HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna, l’effetto di Twynsta può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Twynsta può aumentare l’effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione sanguigna o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione sanguigna (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi).

Twynsta con cibo e bevande

La riduzione della pressione sanguigna può essere aumentata dall’alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Twynsta. Questo perché in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono causare un aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell’effetto di Twynsta sulla riduzione della pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Twynsta prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Twynsta. Twynsta non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che amlodipina passa nel latte materno in piccole quantità.

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Twynsta non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono manifestare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di giramento (vertigini) durante il trattamento dell’ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Twynsta contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 168,64 mg di sorbitolo per compressa.

Twynsta contiene sodio

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

3. Come prendere Twynsta

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

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno.

Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Twynsta con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite con dell'acqua o un'altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Twynsta di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Potrebbe manifestare pressione bassa e battito cardiaco accelerato. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, capogiri, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna, inclusi shock e morte.

Il liquido in eccesso può accumularsi nei polmoni (edema polmonare) causando fiato corto che può svilupparsi fino a 24-48 ore dopo l'assunzione.

Se dimentica di prendere Twynsta

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

Se interrompe il trattamento con Twynsta

È importante che assuma Twynsta ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Twynsta sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Deve consultare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata “infezione del sangue”, è una grave infezione dell’intero organismo con febbre alta e sensazione di essere gravemente malato), rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l’assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L’aumento dell’incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Twynsta.

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

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

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

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di giramento (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione sanguigna bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica), rossore, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un’erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

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

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, anomalie del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, bocca secca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), aumento dei livelli di acido urico nel sangue.

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

Cicatrizzazione progressiva del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale [principalmente polmonite dell’interstizio e polmonite con eccesso di eosinofili]).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Twynsta:

Telmisartan

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

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

Infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), carenza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, aumento dei livelli di creatinina.

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

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito cardiaco accelerato, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale, orticaria, eruzione cutanea da farmaci, infiammazione dei tendini, malattia simile all’influenza (ad es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), aumento dei livelli di creatininfosfochinasi nel sangue, bassi livelli di sodio.

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) anormale e dei disturbi epatici registrati con telmisartan durante la commercializzazione si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Amlodipina

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

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

Alterate abitudini intestinali, diarrea, stitichezza, disturbi visivi, visione doppia, gonfiore alle caviglie.

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

Cambiamenti di umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

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

Confusione.

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

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, attacco di cuore, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione del fegato, ingiallimento della pelle (itterizia), aumento dei livelli degli enzimi epatici con itterizia, rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole, aumento della tensione muscolare.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (necrosi epidermica tossica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Twynsta

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Twynsta

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato preparato da amido di mais, sodio idrossido (vedere paragrafo 2), sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Twynsta e contenuto della confezione

Le compresse di Twynsta 40 mg/5 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 14 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A1 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

Twynsta è disponibile in confezioni da 14, 28, 56, 98 compresse in blister alluminio/alluminio o contenenti 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) compresse in blister alluminio/alluminio divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Twynsta 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Twynsta e a cosa serve

Le compresse di Twynsta contengono due principi attivi chiamati telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione sanguigna:

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione sanguigna. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambi questi principi attivi lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione sanguigna diminuisce.

Twynsta è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione sanguigna non è sufficientemente controllata da amlodipina da sola.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come attacco di cuore, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Twynsta

Non prenda Twynsta

- se è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (È inoltre meglio evitare di prendere Twynsta anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se presenta un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica) oppure shock cardiogeno (una condizione in cui il suo cuore non è in grado di fornire abbastanza sangue al corpo).
- se soffre di insufficienza cardiaca a seguito di un attacco di cuore.
- se soffre di diabete o la sua funzionalità renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione sanguigna contenente aliskiren.

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

Avvertenze e precauzioni

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

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi di cuore.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sali nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione sanguigna (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (“diuretici”), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Livelli elevati di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell’aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco di cuore nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Twynsta:

- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta:
 - un ACE-inibitore (ad esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione sanguigna e la quantità di elettroliti (ad es. il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche “Non prenda Twynsta”.
- se è anziano e la dose deve essere aumentata.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Twynsta avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Twynsta autonomamente.

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

Bambini e adolescenti

Twynsta non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Twynsta

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

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.

- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio (alcuni “diuretici”).
- Bloccanti del recettore dell’angiotensina II.
- ACE-inibitori o aliskiren (vedere anche quanto riportato alle voci “Non prenda Twynsta” e “Avvertenze e precauzioni”).
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l’antibiotico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibiotici).
- Erba di San Giovanni.
- Dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura corporea).
- Medicinali usati per modificare il funzionamento del sistema immunitario (ad es. sirolimus, temsirolimus ed everolimus).
- Medicinali usati per l’HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna, l’effetto di Twynsta può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Twynsta può aumentare l’effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione sanguigna o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione sanguigna (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi).

Twynsta con cibo e bevande

La riduzione della pressione sanguigna può essere aumentata dall’alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Twynsta. Questo perché in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono causare un aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell’effetto di Twynsta sulla riduzione della pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Twynsta prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Twynsta. Twynsta non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che amlodipina passa nel latte materno in piccole quantità.

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Twynsta non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono manifestare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di giramento (vertigini) durante il trattamento dell’ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Twynsta contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 168,64 mg di sorbitolo per compressa.

Twynsta contiene sodio

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

3. Come prendere Twynsta

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

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno.

Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Twynsta con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite con dell'acqua o un'altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Twynsta di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Potrebbe manifestare pressione bassa e battito cardiaco accelerato. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, capogiri, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna, inclusi shock e morte.

Il liquido in eccesso può accumularsi nei polmoni (edema polmonare) causando fiato corto che può svilupparsi fino a 24-48 ore dopo l'assunzione.

Se dimentica di prendere Twynsta

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

Se interrompe il trattamento con Twynsta

È importante che assuma Twynsta ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Twynsta sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Deve consultare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata “infezione del sangue”, è una grave infezione dell’intero organismo con febbre alta e sensazione di essere gravemente malato), rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l’assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L’aumento dell’incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Twynsta.

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

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

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

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di giramento (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione sanguigna bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica), rossore, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un’erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

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

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, anomalie del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, bocca secca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), aumento dei livelli di acido urico nel sangue.

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

Cicatrizzazione progressiva del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale [principalmente polmonite dell’interstizio e polmonite con eccesso di eosinofili]).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Twynsta:

Telmisartan

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

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

Infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), carenza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, aumento dei livelli di creatinina.

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

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito cardiaco accelerato, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale, orticaria, eruzione cutanea da farmaci, infiammazione dei tendini, malattia simile all’influenza (ad es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), aumento dei livelli di creatinfosfochinasi nel sangue, bassi livelli di sodio.

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) anormale e dei disturbi epatici registrati con telmisartan durante la commercializzazione si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Amlodipina

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

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

Alterate abitudini intestinali, diarrea, stitichezza, disturbi visivi, visione doppia, gonfiore alle caviglie.

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

Cambiamenti di umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

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

Confusione.

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

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, attacco di cuore, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione del fegato, ingiallimento della pelle (itterizia), aumento dei livelli degli enzimi epatici con itterizia, rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole, aumento della tensione muscolare.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (necrolisi epidermica tossica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Twynsta

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Twynsta

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato preparato da amido di mais, sodio idrossido (vedere paragrafo 2), sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Twynsta e contenuto della confezione

Le compresse di Twynsta 40 mg/10 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 14 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A2 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

Twynsta è disponibile in confezioni da 14, 28, 56, 98 compresse in blister alluminio/alluminio o contenenti 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) compresse in blister alluminio/alluminio divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Twynsta 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Twynsta e a cosa serve

Le compresse di Twynsta contengono due principi attivi chiamati telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione sanguigna:

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione sanguigna. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambi questi principi attivi lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione sanguigna diminuisce.

Twynsta è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione sanguigna non è sufficientemente controllata da amlodipina da sola.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come attacco di cuore, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Twynsta

Non prenda Twynsta

- se è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (È inoltre meglio evitare di prendere Twynsta anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se presenta un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica) oppure shock cardiogeno (una condizione in cui il suo cuore non è in grado di fornire abbastanza sangue al corpo).
- se soffre di insufficienza cardiaca a seguito di un attacco di cuore.
- se soffre di diabete o la sua funzionalità renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione sanguigna contenente aliskiren.

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

Avvertenze e precauzioni

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

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi di cuore.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sali nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione sanguigna (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (“diuretici”), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Livelli elevati di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell’aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco di cuore nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Twynsta:

- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta:
 - un ACE-inibitore (ad esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione sanguigna e la quantità di elettroliti (ad es. il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche “Non prenda Twynsta”.
- se è anziano e la dose deve essere aumentata.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Twynsta avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Twynsta autonomamente.

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

Bambini e adolescenti

Twynsta non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Twynsta

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

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.

- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio (alcuni “diuretici”).
- Bloccanti del recettore dell’angiotensina II.
- ACE-inibitori o aliskiren (vedere anche quanto riportato alle voci “Non prenda Twynsta” e “Avvertenze e precauzioni”).
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l’antibiotico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibiotici).
- Erba di San Giovanni.
- Dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura corporea).
- Medicinali usati per modificare il funzionamento del sistema immunitario (ad es. sirolimus, temsirolimus ed everolimus).
- Medicinali usati per l’HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna, l’effetto di Twynsta può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Twynsta può aumentare l’effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione sanguigna o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione sanguigna (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi).

Twynsta con cibo e bevande

La riduzione della pressione sanguigna può essere aumentata dall’alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Twynsta. Questo perché in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono causare un aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell’effetto di Twynsta sulla riduzione della pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Twynsta prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Twynsta. Twynsta non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che amlodipina passa nel latte materno in piccole quantità.

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Twynsta non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono manifestare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di giramento (vertigini) durante il trattamento dell’ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Twynsta contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 337,28 mg di sorbitolo per compressa.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei prenda questo medicinale.

Twynsta contiene sodio

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

3. Come prendere Twynsta

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

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno.

Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Twynsta con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite con dell'acqua o un'altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Twynsta di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Potrebbe manifestare pressione bassa e battito cardiaco accelerato. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, capogiri, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna, inclusi shock e morte.

Il liquido in eccesso può accumularsi nei polmoni (edema polmonare) causando fiato corto che può svilupparsi fino a 24-48 ore dopo l'assunzione.

Se dimentica di prendere Twynsta

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

Se interrompe il trattamento con Twynsta

È importante che assuma Twynsta ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Twynsta sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Deve consultare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata “infezione del sangue”, è una grave infezione dell’intero organismo con febbre alta e sensazione di essere gravemente malato), rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l’assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L’aumento dell’incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Twynsta.

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

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

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

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di giramento (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione sanguigna bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica), rossore, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un’erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

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

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, anomalie del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, bocca secca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), aumento dei livelli di acido urico nel sangue.

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

Cicatrizzazione progressiva del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale [principalmente polmonite dell’interstizio e polmonite con eccesso di eosinofili]).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Twynsta:

Telmisartan

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

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

Infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), carenza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, aumento dei livelli di creatinina.

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

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito cardiaco accelerato, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale, orticaria, eruzione cutanea da farmaci, infiammazione dei tendini, malattia simile all’influenza (ad es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), aumento dei livelli di creatinfosfochinasi nel sangue, bassi livelli di sodio.

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) anormale e dei disturbi epatici registrati con telmisartan durante la commercializzazione si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Amlodipina

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

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

Alterate abitudini intestinali, diarrea, stitichezza, disturbi visivi, visione doppia, gonfiore alle caviglie.

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

Cambiamenti di umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

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

Confusione.

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

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, attacco di cuore, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione del fegato, ingiallimento della pelle (itterizia), aumento dei livelli degli enzimi epatici con itterizia, rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole, aumento della tensione muscolare.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (necrosi epidermica tossica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Twynsta

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Twynsta

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato preparato da amido di mais, sodio idrossido (vedere paragrafo 2), sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Twynsta e contenuto della confezione

Le compresse di Twynsta 80 mg/5 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 16 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A3 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

Twynsta è disponibile in confezioni da 14, 28, 56, 98 compresse in blister alluminio/alluminio o contenenti 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) compresse in blister alluminio/alluminio divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Twynsta 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Twynsta e a cosa serve

Le compresse di Twynsta contengono due principi attivi chiamati telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione sanguigna:

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione sanguigna. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambi questi principi attivi lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione sanguigna diminuisce.

Twynsta è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione sanguigna non è sufficientemente controllata da amlodipina da sola.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come attacco di cuore, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità. Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Twynsta

Non prenda Twynsta

- se è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (È inoltre meglio evitare di prendere Twynsta anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Gravidanza).
- se soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se presenta un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica) oppure shock cardiogeno (una condizione in cui il suo cuore non è in grado di fornire abbastanza sangue al corpo).
- se soffre di insufficienza cardiaca a seguito di un attacco di cuore.
- se soffre di diabete o la sua funzionalità renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione sanguigna contenente aliskiren.

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

Avvertenze e precauzioni

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

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi di cuore.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sali nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione sanguigna (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica (“diuretici”), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Livelli elevati di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell’aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco di cuore nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Twynsta:

- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta:
 - un ACE-inibitore (ad esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren.
 Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione sanguigna e la quantità di elettroliti (ad es. il potassio) nel sangue a intervalli regolari. Vedere anche “Non prenda Twynsta”.
- se è anziano e la dose deve essere aumentata.

Si rivolga al medico se dopo aver assunto Twynsta avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Twynsta autonomamente.

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

Bambini e adolescenti

Twynsta non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Twynsta

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

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.

- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio (alcuni “diuretici”).
- Bloccanti del recettore dell’angiotensina II.
- ACE-inibitori o aliskiren (vedere anche quanto riportato alle voci “Non prenda Twynsta” e “Avvertenze e precauzioni”).
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l’antibiotico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibiotici).
- Erba di San Giovanni.
- Dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura corporea).
- Medicinali usati per modificare il funzionamento del sistema immunitario (ad es. sirolimus, temsirolimus ed everolimus).
- Medicinali usati per l’HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione sanguigna, l’effetto di Twynsta può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Twynsta può aumentare l’effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione sanguigna o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione sanguigna (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi).

Twynsta con cibo e bevande

La riduzione della pressione sanguigna può essere aumentata dall’alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Twynsta. Questo perché in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono causare un aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell’effetto di Twynsta sulla riduzione della pressione sanguigna.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Twynsta prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Twynsta. Twynsta non è raccomandato all’inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

È stato dimostrato che amlodipina passa nel latte materno in piccole quantità. Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento. Twynsta non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono manifestare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di giramento (vertigini) durante il trattamento dell’ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Twynsta contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 337,28 mg di sorbitolo per compressa.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei prenda questo medicinale.

Twynsta contiene sodio

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

3. Come prendere Twynsta

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

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno.

Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Twynsta con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite con dell'acqua o un'altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Twynsta di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Potrebbe manifestare pressione bassa e battito cardiaco accelerato. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, capogiri, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna, inclusi shock e morte.

Il liquido in eccesso può accumularsi nei polmoni (edema polmonare) causando fiato corto che può svilupparsi fino a 24-48 ore dopo l'assunzione.

Se dimentica di prendere Twynsta

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

Se interrompe il trattamento con Twynsta

È importante che assuma Twynsta ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Twynsta sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Deve consultare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata “infezione del sangue”, è una grave infezione dell’intero organismo con febbre alta e sensazione di essere gravemente malato), rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l’assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L’aumento dell’incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Twynsta.

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

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

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

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di giramento (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione sanguigna bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica), rossore, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un’erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

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

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, anomalie del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, bocca secca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), aumento dei livelli di acido urico nel sangue.

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

Cicatrizzazione progressiva del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale [principalmente polmonite dell’interstizio e polmonite con eccesso di eosinofili]).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Twynsta:

Telmisartan

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

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

Infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), carenza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, aumento dei livelli di creatinina.

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

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito cardiaco accelerato, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale, orticaria, eruzione cutanea da farmaci, infiammazione dei tendini, malattia simile all’influenza (ad es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), aumento dei livelli di creatinfosfochinasi nel sangue, bassi livelli di sodio.

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) anormale e dei disturbi epatici registrati con telmisartan durante la commercializzazione si è verificata in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Angioedema intestinale: dopo l'uso di prodotti simili è stato segnalato un gonfiore nell'intestino che si manifesta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Amlodipina

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

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

Alterate abitudini intestinali, diarrea, stitichezza, disturbi visivi, visione doppia, gonfiore alle caviglie.

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

Cambiamenti di umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

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

Confusione.

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

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione sanguigna bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, attacco di cuore, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione del fegato, ingiallimento della pelle (itterizia), aumento dei livelli degli enzimi epatici con itterizia, rapido rigonfiamento della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole, aumento della tensione muscolare.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle mucose (necrosi epidermica tossica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Twynsta

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Estragga le compresse di Twynsta dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Twynsta

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato preparato da amido di mais, sodio idrossido (vedere paragrafo 2), sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Twynsta e contenuto della confezione

Le compresse di Twynsta 80 mg/10 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati di circa 16 mm di lunghezza con impresso il codice del prodotto A4 ed il logo dell'azienda sul lato bianco.

Twynsta è disponibile in confezioni da 14, 28, 56, 98 compresse in blister alluminio/alluminio o contenenti 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) compresse in blister alluminio/alluminio divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.