

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 14 mm de comprimento, gravados com o código do produto A1 numa das faces e com o logotipo da companhia na face branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica coadjuvante

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

Terapêutica de substituição

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

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

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

Terapêutica coadjuvante

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

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

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

Terapêutica de substituição

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

Idosos (> 65 anos)

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

Recomendam-se regimes posológicos normais de amlodipina nos idosos, mas os aumentos da dose devem ser efetuados com cuidado (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com compromisso renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Compromisso hepático

Twynsta é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado. A dose de telmisartan não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral.

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

Twynsta deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

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

A utilização concomitante de telmisartan/amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

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

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. A semi-vida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são mais altos em doentes com compromisso da função hepática; não foram estabelecidas recomendações posológicas. A amlodipina deve, assim, ser iniciada com os valores mais baixos do intervalo posológico, e devem ser tomadas precauções no tratamento inicial e quando se aumentar a dose.

Telmisartan/amlodipina deverá ser utilizado com precaução nestes doentes.

Hipertensão renovascular

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

Compromisso renal e transplante renal

Quando telmisartan/amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/amlodipina em doentes com transplante renal recente. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

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

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que a utilização concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno não é, portanto, recomendada (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ocorrer sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e rigorosa da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

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

Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Aldosteronismo primário

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

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Angina de peito instável, enfarte agudo do miocárdio

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

Doentes com insuficiência cardíaca

Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, com amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência de edema pulmonar notificada foi mais alta no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1). Assim sendo, os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares futuros e de mortalidade.

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

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

Hipercalemia

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

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

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

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (> 70 anos)
- Associação com um ou mais medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os medicamentos ou as classes terapêuticas de medicamentos que podem induzir hipercalemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolímus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (p. ex., doenças infecciosas), lise celular (p. ex., isquemia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, traumatismo extenso).

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

Doentes idosos

O aumento da dose de amlodipina deve ser efetuado com cuidado nos doentes idosos (ver secção 4.2 e 5.2).

Sorbitol

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

Sódio

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

Cardiopatía isquémica

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Interações associadas à associação

Não foram realizados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

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

Medicamentos com potencial hipotensor

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

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os bloqueadores dos recetores da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como, p. ex., a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliemia documentada, estes medicamentos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com bloqueadores dos recetores da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

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

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

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

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

Em alguns doentes com função renal comprometida (p. ex., doentes desidratados ou doentes idosos com função renal comprometida), a administração concomitante de bloqueadores dos recetores da angiotensina II e de medicamentos que inibam a cicloxigenase pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

Num estudo, a administração concomitante de telmisartan e ramipril provocou um aumento da AUC₀₋₂₄ e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. Não é conhecida a relevância clínica desta observação.

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

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

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azólicos, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamilo ou diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco acrescido de hipotensão. A tradução clínica destas variações na farmacocinética pode ser mais pronunciada nos idosos. Desta forma, podem ser necessárias monitorização clínica e ajuste posológico.

Indutores do CYP3A4

Com a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a regulação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Dantroleno (perfusão)

Foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em animais, associadas a hipercaliemia após a administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na gestão da hipertermia maligna.

Toranja e sumo de toranja

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade poderá estar aumentada em certos doentes, resultando num aumento dos efeitos hipotensores.

A ser considerado na utilização concomitante

Tacrolímus

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

Ciclosporina

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

Inibidores do alvo mecanístico da rapamicina (Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR)

Os inibidores do mTOR tais como o sirolímus, temsirolímus e everolímus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores do mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição aos mesmos.

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de sinvastatina isoladamente. Assim, recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Telmisartan

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

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos bloqueadores dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. Nas doentes que planeiam engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores alternativos cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com bloqueadores dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com bloqueadores dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a bloqueadores dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Foi observada toxicidade reprodutiva com doses elevadas nos estudos em animais (ver secção 5.3).

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

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

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade masculina e feminina.

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis nas cabeças de espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que diz respeito ao potencial efeito da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo com ratos, foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Twynsta tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer casos ocasionais de síncope, sonolência, tonturas ou vertigens ao fazer tratamento antihipertensivo (ver secção 4.8). Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também possíveis reações adversas com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou durante o período de pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

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

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Muito raros			síndrome extrapiramidal, hipertonia
<i>Afeções oculares</i>			
Frequentes			distúrbios visuais (incluindo diplopia)
Pouco frequentes			perturbações visuais
Raros		distúrbios visuais	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			
Pouco frequentes	vertigens		acufenos
<i>Cardiopatias</i>			
Pouco frequentes	bradicardia, palpitações		
Raros		taquicardia	
Muito raros			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<i>Vasculopatias</i>			
Pouco frequentes	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito raros			vasculite
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			
Pouco frequentes	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito raros	doença pulmonar intersticial ³		
<i>Doenças gastrointestinais</i>			
Frequentes			alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)
Pouco frequentes	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	
Raros	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito raros			pancreatite, gastrite
<i>Afeções hepatobiliares</i>			
Raros		alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²	
Muito raros			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			
Pouco frequentes	prurido	hiperidrose	alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raros	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (incluindo resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito raros			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			
Frequentes			inchaço dos tornozelos
Pouco frequentes	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raros	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<i>Doenças renais e urinárias</i>			
Pouco frequentes		compromisso renal, incluindo insuficiência renal aguda	distúrbios da micção, polaquiúria
Raros	noctúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			
Pouco frequentes	disfunção erétil		ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequentes	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raros	mal-estar	síndrome gripal	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>			
Pouco frequentes	aumento das enzimas hepáticas	aumento da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raros	aumento do ácido úrico sérico	aumento da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação desconhecido

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

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

Foi notificado raramente edema pulmonar não cardiogénico como consequência de uma sobredosagem com amlodipina, que poderá manifestar-se tardiamente (24-48 horas pós-ingestão) e exigir suporte ventilatório. Medidas de ressuscitação precoces (incluindo sobrecarga de fluidos) para manter a perfusão e o débito cardíaco poderão ser fatores desencadeadores.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte.

O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil nalguns casos. Em voluntários saudáveis, foi demonstrado que a utilização de carvão ativado no prazo de 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina reduz a velocidade da absorção da amlodipina. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, bloqueadores dos recetores da angiotensina (ARA II) e bloqueadores dos canais de cálcio, código ATC: C09DB04.

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

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

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

Telmisartan

O telmisartan é um bloqueador ativo e específico dos recetores da angiotensina II (tipo AT₁) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT₁, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT₁. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT₁. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade com outros recetores, incluindo o AT₂ e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores é desconhecido, nem o é o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediadas pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda é mensurável até 48 horas.

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

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

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

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

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos anti-hipertensores.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”) e VA NEPHRON-D (“*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*”)) examinaram a utilização da associação de um inibidor da ECA com um bloqueador dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas

propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

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

O estudo ALTITUDE (“*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um bloqueador dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo.

Amlodipina

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

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

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

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo a sua utilização adequada em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca

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

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

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar.

Telmisartan/amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave

(pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão arterial diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

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

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica.

Num subconjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7–51,8% teve uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão arterial sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg com 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

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

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

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

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

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas, tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente

menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de conceção fatorial, as taxas de edema foram de 1,3% com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8% com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da associação de dose fixa

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

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação em glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

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

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com declínio biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação > 20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses

recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

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

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal de aproximadamente 30 a 50 horas, consistente com a toma única diária. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7–8 dias de administração contínua. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados na urina.

Linearidade/não linearidade

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

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear.

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino, em comparação com o sexo masculino.

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta associação de dose fixa são apresentados abaixo.

Telmisartan

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

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

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

Amlodipina

Toxicidade reprodutiva

Os estudos reprodutivos em ratos e ratinhos demonstraram atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias com doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para seres humanos, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade

A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg de amlodipina/kg/dia (cerca de 8 vezes* a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

Num outro estudo com ratos, em que ratos do sexo masculino foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias, com uma dose comparável à dose humana numa base de mg/kg, observaram-se diminuições plasmáticas da hormona folículo-estimulante e da testosterona, bem como diminuições na densidade do esperma e no número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Os ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta durante dois anos, com concentrações calculadas para obter níveis posológicos diários de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram quaisquer evidências de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para os ratinhos semelhante a, e para os ratos o dobro* da dose clínica máxima recomendada de 10 mg numa base de mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada em ratinhos, mas não em ratos.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram quaisquer efeitos relacionados com o fármaco ao nível dos genes ou dos cromossomas.

*Com base num doente com um peso de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra

Azul brilhante FCF (E 133)

Óxido de ferro preto (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O telmisartan deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos.
Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 07 de outubro de 2010

Data da última renovação: 20 de agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 14 mm de comprimento, gravados com o código do produto A2 numa das faces e com o logotipo da companhia na face branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica coadjuvante

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

Terapêutica de substituição

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

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

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

Terapêutica coadjuvante

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

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

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

Terapêutica de substituição

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

Idosos (> 65 anos)

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

Recomendam-se regimes posológicos normais de amlodipina nos idosos, mas os aumentos da dose devem ser efetuados com cuidado (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com compromisso renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Compromisso hepático

Twynsta é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado. A dose de telmisartan não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral.

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

Twynsta deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

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

A utilização concomitante de telmisartan/amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

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

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. A semi-vida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são mais altos em doentes com compromisso da função hepática; não foram estabelecidas recomendações posológicas. A amlodipina deve, assim, ser iniciada com os valores mais baixos do intervalo posológico, e devem ser tomadas precauções no tratamento inicial e quando se aumentar a dose.

Telmisartan/amlodipina deverá ser utilizado com precaução nestes doentes.

Hipertensão renovascular

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

Compromisso renal e transplante renal

Quando telmisartan/amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/amlodipina em doentes com transplante renal recente. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

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

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que a utilização concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, não é, portanto, recomendada (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ocorrer sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e rigorosa da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

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

Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Aldosteronismo primário

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

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Angina de peito instável, enfarte agudo do miocárdio

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

Doentes com insuficiência cardíaca

Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, com amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência de edema pulmonar notificada foi mais alta no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1). Assim sendo, os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares futuros e de mortalidade.

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

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

Hipercalemia

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

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

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

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (> 70 anos)
- Associação com um ou mais medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os medicamentos ou as classes terapêuticas de medicamentos que podem induzir hipercalemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolímus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (p. ex., doenças infecciosas), lise celular (p. ex., isquemia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, traumatismo extenso).

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

Doentes idosos

O aumento da dose de amlodipina deve ser efetuado com cuidado nos doentes idosos (ver secção 4.2 e 5.2).

Sorbitol

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

Sódio

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

Cardiopatía isquémica

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Interações associadas à associação

Não foram realizados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

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

Medicamentos com potencial hipotensor

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

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os bloqueadores dos recetores da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como, p. ex., a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliemia documentada, estes medicamentos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com bloqueadores dos recetores da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

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

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

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

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

Em alguns doentes com função renal comprometida (p. ex., doentes desidratados ou doentes idosos com função renal comprometida), a administração concomitante de bloqueadores dos recetores da angiotensina II e de medicamentos que inibam a cicloxigenase pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

Num estudo, a administração concomitante de telmisartan e ramipril provocou um aumento da AUC₀₋₂₄ e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. Não é conhecida a relevância clínica desta observação.

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

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

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azólicos, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamilo ou diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco acrescido de hipotensão. A tradução clínica destas variações na farmacocinética pode ser mais pronunciada nos idosos. Desta forma, podem ser necessárias monitorização clínica e ajuste posológico.

Indutores do CYP3A4

Com a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a regulação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Dantroleno (perfusão)

Foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em animais, associadas a hipercaliemia após a administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na gestão da hipertermia maligna.

Toranja e sumo de toranja

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade poderá estar aumentada em certos doentes, resultando num aumento dos efeitos hipotensores.

A ser considerado na utilização concomitante

Tacrolímus

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

Ciclosporina

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

Inibidores do alvo mecanístico da rapamicina (Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR)

Os inibidores do mTOR tais como o sirolímus, temsirolímus e everolímus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores do mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição aos mesmos.

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de sinvastatina isoladamente. Assim, recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Telmisartan

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

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos bloqueadores dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. Nas doentes que planeiam engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores alternativos cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com bloqueadores dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com bloqueadores dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligodrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a bloqueadores dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Foi observada toxicidade reprodutiva com doses elevadas nos estudos em animais (ver secção 5.3).

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

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

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade masculina e feminina.

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis nas cabeças de espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que diz respeito ao potencial efeito da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo com ratos, foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Twynsta tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer casos ocasionais de síncope, sonolência, tonturas ou vertigens ao fazer tratamento antihipertensivo (ver secção 4.8). Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também possíveis reações adversas com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou durante o período de pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

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

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Muito raros			síndrome extrapiramidal, hipertonia
<i>Afeções oculares</i>			
Frequentes			distúrbios visuais (incluindo diplopia)
Pouco frequentes			perturbações visuais
Raros		distúrbios visuais	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			
Pouco frequentes	vertigens		acufenos
<i>Cardiopatias</i>			
Pouco frequentes	bradicardia, palpitações		
Raros		taquicardia	
Muito raros			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<i>Vasculopatias</i>			
Pouco frequentes	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito raros			vasculite
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			
Pouco frequentes	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito raros	doença pulmonar intersticial ³		
<i>Doenças gastrointestinais</i>			
Frequentes			alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)
Pouco frequentes	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	
Raros	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito raros			pancreatite, gastrite
<i>Afeções hepatobiliares</i>			
Raros		alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²	
Muito raros			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			
Pouco frequentes	prurido	hiperidrose	alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raros	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (incluindo resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito raros			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			
Frequentes			inchaço dos tornozelos
Pouco frequentes	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raros	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<i>Doenças renais e urinárias</i>			
Pouco frequentes		compromisso renal, incluindo insuficiência renal aguda	distúrbios da micção, polaquiúria
Raros	noctúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			
Pouco frequentes	disfunção erétil		ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequentes	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raros	mal-estar	síndrome gripal	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>			
Pouco frequentes	aumento das enzimas hepáticas	aumento da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raros	aumento do ácido úrico sérico	aumento da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação desconhecido

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

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

Foi notificado raramente edema pulmonar não cardiogénico como consequência de uma sobredosagem com amlodipina, que poderá manifestar-se tardiamente (24-48 horas pós-ingestão) e exigir suporte ventilatório. Medidas de ressuscitação precoces (incluindo sobrecarga de fluidos) para manter a perfusão e o débito cardíaco poderão ser fatores desencadeadores.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte.

O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil nalguns casos. Em voluntários saudáveis, foi demonstrado que a utilização de carvão ativado no prazo de 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina reduz a velocidade da absorção da amlodipina. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARA II) e bloqueadores dos canais de cálcio, código ATC: C09DB04.

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

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

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

Telmisartan

O telmisartan é um bloqueador ativo e específico dos recetores da angiotensina II (tipo AT₁) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT₁, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT₁. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT₁. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade com outros recetores, incluindo o AT₂ e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores é desconhecido, nem o é o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediadas pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda é mensurável até 48 horas.

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

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

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

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

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos anti-hipertensores.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”) e VA NEPHRON-D (“*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*”)) examinaram a utilização da associação de um inibidor da ECA com um bloqueador dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas

propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

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

O estudo ALTITUDE (“*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um bloqueador dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo.

Amlodipina

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

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

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

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo a sua utilização adequada em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca

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

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

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar.

Telmisartan/amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), o tratamento com cada dose

combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão arterial diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

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

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica.

Num subconjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD \geq 100 mmHg), 32,7-51,8% teve uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão arterial sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

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

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

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

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

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas, tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No

ensaio de concepção fatorial, as taxas de edema foram de 1,3% com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8% com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da associação de dose fixa

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

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação em glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

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

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com declínio biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação > 20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses

recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

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

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal de aproximadamente 30 a 50 horas, consistente com a toma única diária. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7–8 dias de administração contínua. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados na urina.

Linearidade/não linearidade

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

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear.

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino, em comparação com o sexo masculino.

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta associação de dose fixa são apresentados abaixo.

Telmisartan

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

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

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

Amlodipina

Toxicidade reprodutiva

Os estudos reprodutivos em ratos e ratinhos demonstraram atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias com doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para seres humanos, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade

A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg de amlodipina/kg/dia (cerca de 8 vezes* a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

Num outro estudo com ratos, em que ratos do sexo masculino foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias, com uma dose comparável à dose humana numa base de mg/kg, observaram-se diminuições plasmáticas da hormona folículo-estimulante e da testosterona, bem como diminuições na densidade do esperma e no número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Os ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta durante dois anos, com concentrações calculadas para obter níveis posológicos diários de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram quaisquer evidências de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para os ratinhos semelhante a, e para os ratos o dobro* da dose clínica máxima recomendada de 10 mg numa base de mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada em ratinhos, mas não em ratos.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram quaisquer efeitos relacionados com o fármaco ao nível dos genes ou dos cromossomas.

*Com base num doente com um peso de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra

Azul brilhante FCF (E 133)

Óxido de ferro preto (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O telmisartan deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos.
Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/648/008 (14 comprimidos)
EU/1/10/648/009 (2 comprimidos)
EU/1/10/648/010 (30 x 1 comprimidos)
EU/1/10/648/011 (56 comprimidos)
EU/1/10/648/012 (90 x 1 comprimidos)
EU/1/10/648/013 (98 comprimidos)
EU/1/10/648/014 (360 (4 x 90 x 1) comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 07 de outubro de 2010

Data da última renovação: 20 de agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 16 mm de comprimento, gravados com o código do produto A3 numa das faces e com o logotipo da companhia na face branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica coadjuvante

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

Terapêutica de substituição

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

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

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

Terapêutica coadjuvante

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

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

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

Terapêutica de substituição

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

Idosos (> 65 anos)

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

Recomendam-se regimes posológicos normais de amlodipina nos idosos, mas os aumentos da dose devem ser efetuados com cuidado (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com compromisso renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Compromisso hepático

Twynsta é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado. A dose de telmisartan não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral.

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

Twynsta deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

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

A utilização concomitante de telmisartan/amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

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

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. A semi-vida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são mais altos em doentes com compromisso da função hepática; não foram estabelecidas recomendações posológicas. A amlodipina deve, assim, ser iniciada com os valores mais baixos do intervalo posológico, e devem ser tomadas precauções no tratamento inicial e quando se aumentar a dose.

Telmisartan/amlodipina deverá ser utilizado com precaução nestes doentes.

Hipertensão renovascular

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

Compromisso renal e transplante renal

Quando telmisartan/amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/amlodipina em doentes com transplante renal recente. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

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

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

Existe evidência de que a utilização concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, não é, portanto, recomendada (ver secção 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ocorrer sob supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e rigorosa da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

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

Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Aldosteronismo primário

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

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Angina de peito instável, enfarte agudo do miocárdio

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

Doentes com insuficiência cardíaca

Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, com amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência de edema pulmonar notificada foi mais alta no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1). Assim sendo, os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares futuros e de mortalidade.

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

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

Hipercalemia

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

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

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

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (> 70 anos)
- Associação com um ou mais medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os medicamentos ou as classes terapêuticas de medicamentos que podem induzir hipercalemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolímus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (p. ex., doenças infecciosas), lise celular (p. ex., isquemia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, traumatismo extenso).

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

Doentes idosos

O aumento da dose de amlodipina deve ser efetuado com cuidado nos doentes idosos (ver secção 4.2 e 5.2).

Sorbitol

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

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

Sódio

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

Cardiopatía isquémica

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Interações associadas à associação

Não foram realizados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

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

Medicamentos com potencial hipotensor

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

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os bloqueadores dos recetores da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como, p. ex., a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliemia documentada, estes medicamentos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com bloqueadores dos recetores da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

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

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais

como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com a utilização de um único medicamento com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

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

Em alguns doentes com função renal comprometida (p. ex., doentes desidratados ou doentes idosos com função renal comprometida), a administração concomitante de bloqueadores dos recetores da angiotensina II e de medicamentos que inibam a cicloxigenase pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

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

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

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

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azólicos, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamilo ou diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco acrescido de hipotensão. A tradução clínica destas variações na farmacocinética pode ser mais pronunciada nos idosos. Desta forma, podem ser necessárias monitorização clínica e ajuste posológico.

Indutores do CYP3A4

Com a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a regulação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Dantroleno (perfusão)

Foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em animais, associadas a hipercaliemia após a administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na gestão da hipertermia maligna.

Toranja e sumo de toranja

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade poderá estar aumentada em certos doentes, resultando num aumento dos efeitos hipotensores.

A ser considerado na utilização concomitante

Tacrolímus

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

Ciclosporina

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

Inibidores do alvo mecanístico da rapamicina (Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR)

Os inibidores do mTOR tais como o sirolímus, temsirolímus e everolímus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores do mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição aos mesmos.

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de sinvastatina isoladamente. Assim, recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Telmisartan

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

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos bloqueadores dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. Nas doentes que planeiam engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores alternativos cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com bloqueadores dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com bloqueadores dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a bloqueadores dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Foi observada toxicidade reprodutiva com doses elevadas nos estudos em animais (ver secção 5.3).

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

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

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade masculina e feminina.

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis nas cabeças de espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que diz respeito ao potencial efeito da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo com ratos, foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Twynsta tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer casos ocasionais de síncope, sonolência, tonturas ou vertigens ao fazer tratamento antihipertensivo (ver secção 4.8). Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também possíveis reações adversas com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou durante o período de pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

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

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Muito raros			síndrome extrapiramidal, hipertonia
<i>Afeções oculares</i>			
Frequentes			distúrbios visuais (incluindo diplopia)
Pouco frequentes			perturbações visuais
Raros		distúrbios visuais	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			
Pouco frequentes	vertigens		acufenos
<i>Cardiopatias</i>			
Pouco frequentes	bradicardia, palpitações		
Raros		taquicardia	
Muito raros			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<i>Vasculopatias</i>			
Pouco frequentes	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito raros			vasculite
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			
Pouco frequentes	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito raros	doença pulmonar intersticial ³		
<i>Doenças gastrointestinais</i>			
Frequentes			alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)
Pouco frequentes	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	
Raros	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito raros			pancreatite, gastrite
<i>Afeções hepatobiliares</i>			
Raros		alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²	
Muito raros			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			
Pouco frequentes	prurido	hiperidrose	alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raros	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (incluindo resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito raros			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			
Frequentes			inchaço dos tornozelos
Pouco frequentes	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raros	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<i>Doenças renais e urinárias</i>			
Pouco frequentes		compromisso renal, incluindo insuficiência renal aguda	distúrbios da micção, polaquiúria
Raros	noctúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			
Pouco frequentes	disfunção erétil		ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequentes	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raros	mal-estar	síndrome gripal	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>			
Pouco frequentes	aumento das enzimas hepáticas	aumento da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raros	aumento do ácido úrico sérico	aumento da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação desconhecido

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

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

Foi notificado raramente edema pulmonar não cardiogénico como consequência de uma sobredosagem com amlodipina, que poderá manifestar-se tardiamente (24-48 horas pós-ingestão) e exigir suporte ventilatório. Medidas de ressuscitação precoces (incluindo sobrecarga de fluidos) para manter a perfusão e o débito cardíaco poderão ser fatores desencadeadores.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte.

O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil nalguns casos. Em voluntários saudáveis, foi demonstrado que a utilização de carvão ativado no prazo de 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina reduz a velocidade da absorção da amlodipina. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARA II) e bloqueadores dos canais de cálcio, código ATC: C09DB04.

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

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

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

Telmisartan

O telmisartan é um bloqueador ativo e específico dos recetores da angiotensina II (tipo AT₁) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT₁, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT₁. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT₁. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade com outros recetores, incluindo o AT₂ e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores é desconhecido, nem o é o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediadas pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda é mensurável até 48 horas.

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

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

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

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

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos anti-hipertensores.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”) e VA NEPHRON-D (“*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*”)) examinaram a utilização da associação de um inibidor da ECA com um bloqueador dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas

propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

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

O estudo ALTITUDE (“*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um bloqueador dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo.

Amlodipina

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

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

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

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo a sua utilização adequada em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca

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

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

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar.

Telmisartan/amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave

(pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão arterial diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

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

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica.

Num subconjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7–51,8% teve uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão arterial sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg com 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

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

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

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

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

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas, tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente

menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de conceção fatorial, as taxas de edema foram de 1,3% com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8% com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da associação de dose fixa

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

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação em glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

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

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com declínio biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação > 20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses

recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

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

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal de aproximadamente 30 a 50 horas, consistente com a toma única diária. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7–8 dias de administração contínua. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados na urina.

Linearidade/não linearidade

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

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear.

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino, em comparação com o sexo masculino.

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta associação de dose fixa são apresentados abaixo.

Telmisartan

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

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

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

Amlodipina

Toxicidade reprodutiva

Os estudos reprodutivos em ratos e ratinhos demonstraram atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias com doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para seres humanos, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade

A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg de amlodipina/kg/dia (cerca de 8 vezes* a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

Num outro estudo com ratos, em que ratos do sexo masculino foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias, com uma dose comparável à dose humana numa base de mg/kg, observaram-se diminuições plasmáticas da hormona folículo-estimulante e da testosterona, bem como diminuições na densidade do esperma e no número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Os ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta durante dois anos, com concentrações calculadas para obter níveis posológicos diários de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram quaisquer evidências de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para os ratinhos semelhante a, e para os ratos o dobro* da dose clínica máxima recomendada de 10 mg numa base de mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada em ratinhos, mas não em ratos.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram quaisquer efeitos relacionados com o fármaco ao nível dos genes ou dos cromossomas.

*Com base num doente com um peso de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra

Azul brilhante FCF (E 133)

Óxido de ferro preto (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O telmisartan deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos.
Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 07 de outubro de 2010

Data da última renovação: 20 de agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 16 mm de comprimento, gravados com o código do produto A4 numa das faces e com o logotipo da companhia na face branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica coadjuvante

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

Terapêutica de substituição

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada deste medicamento é um comprimido por dia.

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

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

Terapêutica coadjuvante

Twynsta 80 mg/10 mg pode ser administrado em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com Twynsta 40 mg/10 mg ou Twynsta 80 mg/5 mg.

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

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

Terapêutica de substituição

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

Idosos (> 65 anos)

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

Recomendam-se regimes posológicos normais de amlodipina nos idosos, mas os aumentos da dose devem ser efetuados com cuidado (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com compromisso renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável (ver também secção 4.4).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Compromisso hepático

Twynsta é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Telmisartan/amlodipina deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado. A dose de telmisartan não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral.

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

Twynsta deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

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

A utilização concomitante de telmisartan/amlodipina com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

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

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. A semi-vida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são mais altos em doentes com compromisso da função hepática; não foram estabelecidas recomendações posológicas. A amlodipina deve, assim, ser iniciada com os valores mais baixos do intervalo posológico, e devem ser tomadas precauções no tratamento inicial e quando se aumentar a dose.

Telmisartan/amlodipina deverá ser utilizado com precaução nestes doentes.

Hipertensão renovascular

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

Compromisso renal e transplante renal

Quando telmisartan/amlodipina é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de telmisartan/amlodipina em doentes com transplante renal recente. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

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

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que a utilização concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, não é, portanto, recomendada (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ocorrer sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e rigorosa da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

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

Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Aldosteronismo primário

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

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

Angina de peito instável, enfarte agudo do miocárdio

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

Doentes com insuficiência cardíaca

Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, com amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência de edema pulmonar notificada foi mais alta no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1). Assim sendo, os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares futuros e de mortalidade.

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

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

Hipercalemia

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

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

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

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (> 70 anos)
- Associação com um ou mais medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os medicamentos ou as classes terapêuticas de medicamentos que podem induzir hipercalemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolímus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (p. ex., doenças infecciosas), lise celular (p. ex., isquemia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, traumatismo extenso).

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

Doentes idosos

O aumento da dose de amlodipina deve ser efetuado com cuidado nos doentes idosos (ver secção 4.2 e 5.2).

Sorbitol

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

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

Sódio

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

Cardiopatía isquémica

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Interações associadas à associação

Não foram realizados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

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

Medicamentos com potencial hipotensor

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

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os bloqueadores dos recetores da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como, p. ex., a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliemia documentada, estes medicamentos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com bloqueadores dos recetores da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

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

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais

como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com a utilização de um único medicamento com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

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

Em alguns doentes com função renal comprometida (p. ex., doentes desidratados ou doentes idosos com função renal comprometida), a administração concomitante de bloqueadores dos recetores da angiotensina II e de medicamentos que inibam a cicloxigenase pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

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

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

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

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azólicos, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamilo ou diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco acrescido de hipotensão. A tradução clínica destas variações na farmacocinética pode ser mais pronunciada nos idosos. Desta forma, podem ser necessárias monitorização clínica e ajuste posológico.

Indutores do CYP3A4

Com a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a regulação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Dantroleno (perfusão)

Foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em animais, associadas a hipercaliemia após a administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na gestão da hipertermia maligna.

Toranja e sumo de toranja

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade poderá estar aumentada em certos doentes, resultando num aumento dos efeitos hipotensores.

A ser considerado na utilização concomitante

Tacrolímus

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

Ciclosporina

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

Inibidores do alvo mecanístico da rapamicina (Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR)

Os inibidores do mTOR tais como o sirolímus, temsirolímus e everolímus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores do mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição aos mesmos.

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento da exposição à sinvastatina até 77%, quando comparada com a administração de sinvastatina isoladamente. Assim, recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Telmisartan

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

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos bloqueadores dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. Nas doentes que planeiam engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores alternativos cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com bloqueadores dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com bloqueadores dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a bloqueadores dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a bloqueadores dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Foi observada toxicidade reprodutiva com doses elevadas nos estudos em animais (ver secção 5.3).

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

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

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade masculina e feminina.

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis nas cabeças de espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que diz respeito ao potencial efeito da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo com ratos, foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Twynsta tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer casos ocasionais de síncope, sonolência, tonturas ou vertigens ao fazer tratamento antihipertensivo (ver secção 4.8). Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também possíveis reações adversas com Twynsta, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos ou durante o período de pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

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

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

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

Muito raros			síndrome extrapiramidal, hipertonia
<i>Afeções oculares</i>			
Frequentes			distúrbios visuais (incluindo diplopia)
Pouco frequentes			perturbações visuais
Raros		distúrbios visuais	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			
Pouco frequentes	vertigens		acufenos
<i>Cardiopatias</i>			
Pouco frequentes	bradicardia, palpitações		
Raros		taquicardia	
Muito raros			enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular
<i>Vasculopatias</i>			
Pouco frequentes	hipotensão, hipotensão ortostática, rubor		
Muito raros			vasculite
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			
Pouco frequentes	tosse	dispneia	dispneia, rinite
Muito raros	doença pulmonar intersticial ³		
<i>Doenças gastrointestinais</i>			
Frequentes			alteração dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)
Pouco frequentes	dores abdominais, diarreia, náuseas	flatulência	
Raros	vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca	desconforto gástrico	
Muito raros			pancreatite, gastrite
<i>Afeções hepatobiliares</i>			
Raros		alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²	
Muito raros			hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			
Pouco frequentes	prurido	hiperidrose	alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose
Raros	eczema, eritema, erupção cutânea	angioedema (incluindo resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária	
Muito raros			angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade
Desconhecido			necrólise epidérmica tóxica
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			
Frequentes			inchaço dos tornozelos
Pouco frequentes	artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia		
Raros	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)	dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)	
<i>Doenças renais e urinárias</i>			
Pouco frequentes		compromisso renal, incluindo insuficiência renal aguda	distúrbios da micção, polaquiúria
Raros	noctúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			
Pouco frequentes	disfunção erétil		ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			
Frequentes	edema periférico		
Pouco frequentes	astenia, dor torácica, fadiga, edema		dor
Raros	mal-estar	síndrome gripal	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>			
Pouco frequentes	aumento das enzimas hepáticas	aumento da creatinina sérica	aumento de peso, perda de peso
Raros	aumento do ácido úrico sérico	aumento da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina	

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação desconhecido

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

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

Foi raramente notificado edema pulmonar não cardiogénico como consequência de uma sobredosagem com amlodipina, que poderá manifestar-se tardiamente (24-48 horas pós-ingestão) e exigir suporte ventilatório. Medidas de ressuscitação precoces (incluindo sobrecarga de fluidos) para manter a perfusão e o débito cardíaco poderão ser fatores desencadeadores.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte.

O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil nalguns casos. Em voluntários saudáveis, foi demonstrado que a utilização de carvão ativado no prazo de 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina reduz a velocidade da absorção da amlodipina. A amlodipina não é dialisável e o telmisartan não é removido do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARA II) e bloqueadores dos canais de cálcio, código ATC: C09DB04.

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

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

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

Telmisartan

O telmisartan é um bloqueador ativo e específico dos recetores da angiotensina II (tipo AT₁) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT₁, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT₁. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT₁. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade com outros recetores, incluindo o AT₂ e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores é desconhecido, nem o é o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediadas pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda é mensurável até 48 horas.

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

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

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

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

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos anti-hipertensores.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”) e VA NEPHRON-D (“*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*”)) examinaram a utilização da associação de um inibidor da ECA com um bloqueador dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas

propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

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

O estudo ALTITUDE (“*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um bloqueador dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo.

Amlodipina

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

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

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

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo a sua utilização adequada em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca

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

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

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar.

Telmisartan/amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave

(pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Twynsta originou reduções significativamente maiores da pressão arterial diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

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

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica.

Num subconjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7–51,8% teve uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão arterial sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg com 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

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

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

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

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

A incidência global de reações adversas com Twynsta no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas, tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente

menores em doentes tratados com Twynsta do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de conceção fatorial, as taxas de edema foram de 1,3% com Twynsta 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8% com Twynsta 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da associação de dose fixa

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

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação em glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

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

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com declínio biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação > 20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses

recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

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

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal de aproximadamente 30 a 50 horas, consistente com a toma única diária. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7–8 dias de administração contínua. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados na urina.

Linearidade/não linearidade

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

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear.

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino, em comparação com o sexo masculino.

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta associação de dose fixa são apresentados abaixo.

Telmisartan

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

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

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

Amlodipina

Toxicidade reprodutiva

Os estudos reprodutivos em ratos e ratinhos demonstraram atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias com doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para seres humanos, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade

A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg de amlodipina/kg/dia (cerca de 8 vezes* a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

Num outro estudo com ratos, em que ratos do sexo masculino foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias, com uma dose comparável à dose humana numa base de mg/kg, observaram-se diminuições plasmáticas da hormona folículo-estimulante e da testosterona, bem como diminuições na densidade do esperma e no número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Os ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta durante dois anos, com concentrações calculadas para obter níveis posológicos diários de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram quaisquer evidências de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para os ratinhos semelhante a, e para os ratos o dobro* da dose clínica máxima recomendada de 10 mg numa base de mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada em ratinhos, mas não em ratos.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram quaisquer efeitos relacionados com o fármaco ao nível dos genes ou dos cromossomas.

*Com base num doente com um peso de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra

Azul brilhante FCF (E 133)

Óxido de ferro preto (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado (preparado a partir de amido de milho)
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O telmisartan deve ser guardado no blister selado devido à propriedade higroscópica dos comprimidos.
Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 07 de outubro de 2010

Data da última renovação: 20 de agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

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

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

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

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

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Blister de 7 comprimidos – 40 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Blister de doses unitárias de 10 comprimidos – 40 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Blister de 7 comprimidos – 40 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Blister de doses unitárias de 10 comprimidos – 40 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ROTULAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – COM “BLUE BOX” – 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Blister de 7 comprimidos – 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Blister de doses unitárias de 10 comprimidos – 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Blister de 7 comprimidos – 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Blister de doses unitárias de 10 comprimidos – 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Twynsta 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Twynsta e para que é utilizado

Os comprimidos Twynsta contêm duas substâncias ativas chamadas telmisartan e amlodipina. Ambas as substâncias ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial elevada):

- O telmisartan pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no organismo, que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da tensão arterial.

Twynsta é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja tensão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A tensão arterial elevada, se não for tratada, pode causar danos nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves, como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de tensão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Por isso, é importante medir regularmente a tensão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta

Não tome Twynsta

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outros medicamentos do tipo das di-hidropiridinas (um tipo de bloqueadores dos canais de cálcio).

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de estreitamento da válvula aórtica (estenose aórtica) ou choque cardiogénico (uma doença em que o seu coração é incapaz de disponibilizar sangue suficiente para o corpo).
- se sofre de insuficiência cardíaca após um ataque cardíaco.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a tensão arterial.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose da artéria renal).
- Doença do fígado.
- Problemas de coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo, juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Tensão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômitos.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina de peito instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a tensão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo, enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.

O seu médico pode verificar a sua função renal, tensão arterial e a quantidade de eletrólitos (p. ex., o potássio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também “Não tome Twynsta”.

- se for idoso e a sua dose tiver de ser aumentada.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico que está a tomar Twynsta.

Crianças e adolescentes

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Twynsta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose destes outros medicamentos e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de "comprimidos de água" [diuréticos]).
- Bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

- Inibidores da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno), heparina, imunossupressores (p. ex., ciclosporina ou tacrolímus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar a forma como o seu sistema imunitário funciona (p. ex., sirolímus, temsirolímus e everolímus).
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (p. ex., ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a tensão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial (p. ex., baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

Twynsta com alimentos e bebidas

A tensão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja enquanto estiver a tomar Twynsta. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Por norma, o seu médico aconselha-la-á a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Foi demonstrado que a amlodipina passa para o leite materno em pequenas quantidades.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou estiver prestes a iniciar a amamentação. Twynsta não é recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos indesejáveis como síncope, sonolência, tonturas ou sensação de andas à roda (vertigem) quando estão a ser tratadas para tensão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos indesejáveis, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Twynsta contém sorbitol

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

Twynsta contém sódio

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

3. Como tomar Twynsta

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

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar corretamente, a dose habitual não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Twynsta do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da tensão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Poderá ocorrer acumulação de excesso de fluido nos pulmões (edema pulmonar) causando falta de ar, o que poderá desenvolver-se até 24-48 horas após a ingestão.

Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose habitual no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Twynsta

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos indesejáveis são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e consultar o seu médico imediatamente. Se estes

efeitos não forem tratados, podem ser fatais. O aumento da incidência de sépsis foi observado apenas com telmisartan, no entanto, não pode ser excluído relativamente ao Twynsta.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Sonolência, enxaquecas, dores de cabeça, formigueliro ou dormência das mãos ou pés, sensação de andar à roda (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas ao levantar-se (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor de barriga (dor abdominal), diarreia, sensação de enjoo (náuseas), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, fraqueza, dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, insónia, desmaio, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, erupção cutânea, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar (indisposição), níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos]).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (p. ex., dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, aumento da transpiração, danos renais, incluindo incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Aumento de de alguns glóbulos brancos (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, dor de estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue, baixos níveis de sódio.

A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito indesejável.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Alteração dos hábitos intestinais, diarreia, prisão de ventre, perturbações visuais, visão dupla, inchaço dos tornozelos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, falta de ar, espirros/corrimento nasal, perda de cabelo, nódulos negros ou sangramento involuntários (danos nos glóbulos vermelhos), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Confusão.

Efeitos indesejáveis muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontroláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, batimento cardíaco irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), aumento dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol, aumento da tensão muscular.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Twynsta

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

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

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Twynsta**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina).

- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio (ver secção 2) e sorbitol (E420) (ver secção 2).

Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Twynsta 40 mg/5 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 14 mm de comprimento, gravados com o código do produto A1 e o logotipo da companhia na camada branca.

Twynsta está disponível numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Twynsta 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Twynsta e para que é utilizado

Os comprimidos Twynsta contêm duas substâncias ativas chamadas telmisartan e amlodipina. Ambas as substâncias ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial elevada):

- O telmisartan pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no organismo, que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da tensão arterial.

Twynsta é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja tensão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A tensão arterial elevada, se não for tratada, pode causar danos nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves, como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de tensão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Por isso, é importante medir regularmente a tensão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta

Não tome Twynsta

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outros medicamentos do tipo das di-hidropiridinas (um tipo de bloqueadores dos canais de cálcio).

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de estreitamento da válvula aórtica (estenose aórtica) ou choque cardiogénico (uma doença em que o seu coração é incapaz de disponibilizar sangue suficiente para o corpo).
- se sofre de insuficiência cardíaca após um ataque cardíaco.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a tensão arterial.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose da artéria renal).
- Doença do fígado.
- Problemas de coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo, juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Tensão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômitos.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina de peito instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a tensão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo, enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.

O seu médico pode verificar a sua função renal, tensão arterial e a quantidade de eletrólitos (p. ex., o potássio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também “Não tome Twynsta”.

- se for idoso e a sua dose tiver de ser aumentada.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico que está a tomar Twynsta.

Crianças e adolescentes

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Twynsta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose destes outros medicamentos e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de "comprimidos de água" [diuréticos]).
- Bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

- Inibidores da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno), heparina, imunossupressores (p. ex., ciclosporina ou tacrolímus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar a forma como o seu sistema imunitário funciona (p. ex., sirolímus, temsirolímus e everolímus).
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (p. ex., ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a tensão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial (p. ex., baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

Twynsta com alimentos e bebidas

A tensão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja enquanto estiver a tomar Twynsta. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Por norma, o seu médico aconselha-la-á a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Foi demonstrado que a amlodipina passa para o leite materno em pequenas quantidades.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou estiver prestes a iniciar a amamentação. Twynsta não é recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos indesejáveis como síncope, sonolência, tonturas ou sensação de andas à roda (vertigem) quando estão a ser tratadas para tensão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos indesejáveis, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Twynsta contém sorbitol

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

Twynsta contém sódio

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

3. Como tomar Twynsta

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

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar corretamente, a dose habitual não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Twynsta do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da tensão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Poderá ocorrer acumulação de excesso de fluido nos pulmões (edema pulmonar) causando falta de ar, o que poderá desenvolver-se até 24-48 horas após a ingestão.

Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose habitual no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Twynsta

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos indesejáveis são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e consultar o seu médico imediatamente. Se estes

efeitos não forem tratados, podem ser fatais. O aumento da incidência de sépsis foi observado apenas com telmisartan, no entanto, não pode ser excluído relativamente ao Twynsta.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Sonolência, enxaquecas, dores de cabeça, formigueliro ou dormência das mãos ou pés, sensação de andar à roda (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas ao levantar-se (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor de barriga (dor abdominal), diarreia, sensação de enjoo (náuseas), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, fraqueza, dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, insónia, desmaio, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, erupção cutânea, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar (indisposição), níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos]).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (p. ex., dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, aumento da transpiração, danos renais, incluindo incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Aumento de de alguns glóbulos brancos (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, dor de estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue, baixos níveis de sódio.

A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito indesejável.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Alteração dos hábitos intestinais, diarreia, prisão de ventre, perturbações visuais, visão dupla, inchaço dos tornozelos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, falta de ar, espirros/corrimento nasal, perda de cabelo, nódos negros ou sangramento invulgares (danos nos glóbulos vermelhos), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Confusão.

Efeitos indesejáveis muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontrolláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, batimento cardíaco irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), aumento dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol, aumento da tensão muscular.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Twynsta

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

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

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Twynsta**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina).

- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio (ver secção 2) e sorbitol (E420) (ver secção 2).

Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Twynsta 40 mg/10 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 14 mm de comprimento, gravados com o código do produto A2 e o logotipo da companhia na camada branca.

Twynsta está disponível numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Twynsta 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Twynsta e para que é utilizado

Os comprimidos Twynsta contêm duas substâncias ativas chamadas telmisartan e amlodipina. Ambas as substâncias ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial elevada):

- O telmisartan pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no organismo, que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da tensão arterial.

Twynsta é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja tensão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A tensão arterial elevada, se não for tratada, pode causar danos nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves, como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de tensão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Por isso, é importante medir regularmente a tensão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta

Não tome Twynsta

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outros medicamentos do tipo das di-hidropiridinas (um tipo de bloqueadores dos canais de cálcio).

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de estreitamento da válvula aórtica (estenose aórtica) ou choque cardiogénico (uma doença em que o seu coração é incapaz de disponibilizar sangue suficiente para o corpo).
- se sofre de insuficiência cardíaca após um ataque cardíaco.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a tensão arterial.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose da artéria renal).
- Doença do fígado.
- Problemas de coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo, juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Tensão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômitos.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina de peito instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a tensão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo, enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.

O seu médico pode verificar a sua função renal, tensão arterial e a quantidade de eletrólitos (p. ex., o potássio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também “Não tome Twynsta”.

- se for idoso e a sua dose tiver de ser aumentada.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico que está a tomar Twynsta.

Crianças e adolescentes

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Twynsta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose destes outros medicamentos e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de "comprimidos de água" [diuréticos]).
- Bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

- Inibidores da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno), heparina, imunossupressores (p. ex., ciclosporina ou tacrolímus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar a forma como o seu sistema imunitário funciona (p. ex., sirolímus, temsirolímus e everolímus).
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (p. ex., ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a tensão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial (p. ex., baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

Twynsta com alimentos e bebidas

A tensão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja enquanto estiver a tomar Twynsta. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Por norma, o seu médico aconselha-la-á a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Foi demonstrado que a amlodipina passa para o leite materno em pequenas quantidades. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou estiver prestes a iniciar a amamentação. Twynsta não é recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos indesejáveis como síncope, sonolência, tonturas ou sensação de andas à roda (vertigem) quando estão a ser tratadas para tensão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos indesejáveis, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Twynsta contém sorbitol

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

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você tomar ou receber este medicamento.

Twynsta contém sódio

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

3. Como tomar Twynsta

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

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar corretamente, a dose habitual não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Twynsta do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da tensão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Poderá ocorrer acumulação de excesso de fluido nos pulmões (edema pulmonar) causando falta de ar, o que poderá desenvolver-se até 24-48 horas após a ingestão.

Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose habitual no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Twynsta

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infecção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos indesejáveis são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e consultar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. O aumento da incidência de sépsis foi observado apenas com telmisartan, no entanto, não pode ser excluído relativamente ao Twynsta.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Sonolência, enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou dormência das mãos ou pés, sensação de andar à roda (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas ao levantar-se (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor de barriga (dor abdominal), diarreia, sensação de enjoo (náuseas), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, fraqueza, dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, insónia, desmaio, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, erupção cutânea, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar (indisposição), níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos]).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (p. ex., dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, aumento da transpiração, danos renais, incluindo incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Aumento de de alguns glóbulos brancos (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, dor de estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue, baixos níveis de sódio.

A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito indesejável.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Alteração dos hábitos intestinais, diarreia, prisão de ventre, perturbações visuais, visão dupla, inchaço dos tornozelos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, falta de ar, espirros/corrimento nasal, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento involuntários (danos nos glóbulos vermelhos), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Confusão.

Efeitos indesejáveis muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontroláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, batimento cardíaco irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), aumento dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol, aumento da tensão muscular.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Twynsta

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

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

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Twynsta

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina).
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio (ver secção 2) e sorbitol (E420) (ver secção 2).

Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Twynsta 80 mg/5 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 16 mm de comprimento, gravados com o código do produto A3 e o logotipo da companhia na camada branca.

Twynsta está disponível numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Twynsta 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Twynsta e para que é utilizado

Os comprimidos Twynsta contêm duas substâncias ativas chamadas telmisartan e amlodipina. Ambas as substâncias ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial elevada):

- O telmisartan pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no organismo, que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de substâncias conhecidas como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da tensão arterial.

Twynsta é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja tensão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina isoladamente.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A tensão arterial elevada, se não for tratada, pode causar danos nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves, como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de tensão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Por isso, é importante medir regularmente a tensão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Twynsta

Não tome Twynsta

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outros medicamentos do tipo das di-hidropiridinas (um tipo de bloqueadores dos canais de cálcio).

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Twynsta no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se sofre de estreitamento da válvula aórtica (estenose aórtica) ou choque cardiogénico (uma doença em que o seu coração é incapaz de disponibilizar sangue suficiente para o corpo).
- se sofre de insuficiência cardíaca após um ataque cardíaco.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a tensão arterial.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Twynsta.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose da artéria renal).
- Doença do fígado.
- Problemas de coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo, juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Tensão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômitos.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina de peito instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Twynsta:

- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a tensão arterial elevada:
 - um inibidor da ECA (por exemplo, enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - aliscireno.

O seu médico pode verificar a sua função renal, tensão arterial e a quantidade de eletrólitos (p. ex., o potássio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também “Não tome Twynsta”.

- se for idoso e a sua dose tiver de ser aumentada.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico que está a tomar Twynsta.

Crianças e adolescentes

Twynsta não está recomendado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Twynsta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose destes outros medicamentos e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de "comprimidos de água" [diuréticos]).
- Bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

- Inibidores da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Twynsta” e “Advertências e precauções”).
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno), heparina, imunossupressores (p. ex., ciclosporina ou tacrolímus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).
- Hipericão.
- Dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal).
- Medicamentos utilizados para alterar a forma como o seu sistema imunitário funciona (p. ex., sirolímus, temsirolímus e everolímus).
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (p. ex., ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a tensão arterial, o efeito do Twynsta pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, p. ex., ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Twynsta pode aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial (p. ex., baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos).

Twynsta com alimentos e bebidas

A tensão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja enquanto estiver a tomar Twynsta. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Twynsta.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Por norma, o seu médico aconselha-la-á a interromper Twynsta antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Twynsta. Twynsta não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Foi demonstrado que a amlodipina passa para o leite materno em pequenas quantidades.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou estiver prestes a iniciar a amamentação. Twynsta não é recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos indesejáveis como síncope, sonolência, tonturas ou sensação de andas à roda (vertigem) quando estão a ser tratadas para tensão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos indesejáveis, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Twynsta contém sorbitol

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

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você tomar ou receber este medicamento.

Twynsta contém sódio

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

3. Como tomar Twynsta

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

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Twynsta com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar corretamente, a dose habitual não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Twynsta do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da tensão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Poderá ocorrer acumulação de excesso de fluido nos pulmões (edema pulmonar) causando falta de ar, o que poderá desenvolver-se até 24-48 horas após a ingestão.

Caso se tenha esquecido de tomar Twynsta

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose habitual no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Twynsta

É importante que tome Twynsta todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Twynsta é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

Sépsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infecção grave generalizada com febre elevada e sensação de estar gravemente doente), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos indesejáveis são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e consultar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. O aumento da incidência de sépsis foi observado apenas com telmisartan, no entanto, não pode ser excluído relativamente ao Twynsta.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Sonolência, enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou dormência das mãos ou pés, sensação de andar à roda (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas ao levantar-se (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor de barriga (dor abdominal), diarreia, sensação de enjoo (náuseas), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, fraqueza, dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, insónia, desmaio, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, erupção cutânea, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar (indisposição), níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial [maioritariamente pneumonia do interstício e pneumonia com excesso de eosinófilos]).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Twynsta:

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (p. ex., dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, aumento da transpiração, danos renais, incluindo incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Aumento de de alguns glóbulos brancos (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, dor de estômago, função hepática alterada, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue, baixos níveis de sódio.

A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito indesejável.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Alteração dos hábitos intestinais, diarreia, prisão de ventre, perturbações visuais, visão dupla, inchaço dos tornozelos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, falta de ar, espirros/corrimento nasal, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento involuntários (danos nos glóbulos vermelhos), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Confusão.

Efeitos indesejáveis muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

Diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (p. ex., erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou tensão arterial baixa), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontroláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, batimento cardíaco irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), aumento dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol, aumento da tensão muscular.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Reações alérgicas graves com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (necrólise epidérmica tóxica).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Twynsta

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

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

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Twynsta do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Twynsta

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina. Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (na forma de besilato de amlodipina).
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado preparado a partir de amido de milho, hidróxido de sódio (ver secção 2) e sorbitol (E420) (ver secção 2).

Qual o aspeto de Twynsta e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Twynsta 80 mg/10 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, com aproximadamente 16 mm de comprimento, gravados com o código do produto A4 e o logotipo da companhia na camada branca.

Twynsta está disponível numa embalagem contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio ou contendo 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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