

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi, albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 14 mm, marcate cu A1 și cu sigla companiei pe stratul alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți:

Terapie în asociere

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

Terapie de substituție

La pacienții adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Terapie în asociere

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

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

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

Terapie de substituție

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

Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date. La vârstnici sunt recomandate schemele normale de dozaj ale amlodipinei, însă creșterea dozei trebuie să se realizeze cu atenție (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă, experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil (vezi și pct. 4.4).

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

Insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

Twynsta trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

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

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost stabilite recomandări de doze. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu valorile cele mai scăzute din intervalul de dozare și necesită atenție, atât la instituirea tratamentului, cât și la creșterea dozei.

Telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți.

Hipertensiune arterială renovasculară

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

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu depleție volemică și/sau de sodiu

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

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

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

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

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

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

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

Hiperaldosteronism primar

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

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai crescută în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie tratați cu precauție.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie să fie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot determina creșterea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare și de mortalitate.

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

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

Hiperkaliemie

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

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

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

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

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

Pacienți vârstnici

Creșterea dozei de amlodipină trebuie efectuată cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sorbitol

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Boală cardiacă ischemică

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni legate de combinație

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

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare

Alte medicamente antihipertensive

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

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

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

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente cu potasiu

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

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

Litiu

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

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

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt

hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al blocaților receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocați ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

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

Administrare concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

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

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide ca eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină, ducând la un risc crescut de hipotensiune arterială. Translația clinică a acestor variații FC poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, este posibil să fie necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4

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

Dantrolen (perfuzabil)

La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular sunt observate în asocieră cu hiperkaliemia după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă ca administrarea concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, să fie evitată la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Grepfrut și suc de grepfrut

Administrarea de amlodipină împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate crește la anumiți pacienți și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Tacrolimus

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

Ciclosporină

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

Inhibitorii factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR, ca sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitori ai mTOR.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de 10 mg de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea telmisartan/amlodipină la femeile gravide sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

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

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

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

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

Dacă expunerea la blocați ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții ale căror mame au utilizat blocați ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța amlodipinei nu a fost stabilită în sarcină la om.

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinația de doze fixe sau cu componentele individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu combinația de telmisartan și amlodipină.

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

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente pentru evidențierea posibilelor efecte ale amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolan au fost observate reacții adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

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

Twynsta are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie reținut faptul că, ocazional, poate apărea sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul administrării unui tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.8). Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

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

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

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

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

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

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

	anxietate, insomnie		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal, hipertonie
<i>Tulburări oculare</i>			
Frecvente			tulburări de vedere (incluzând diplopie)
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<i>Tulburări vasculare</i>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară		

	interstițială ³		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
Frecvente			modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal (incluzând diaree și constipație)
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree, greață	flatulență	
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	disconfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Rare		valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări hepatice ²	
Foarte rare			hepatită, icter, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestaza)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (inclusiv cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică

<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
Frecvente			umflarea gleznelor
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă		ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<i>Investigații diagnostice</i>			
Mai puțin frecvente	creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice	creșterea creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creșterea concentrației serice de acid uric	creșterea valorilor concentrației creatin- fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptome

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

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

Edemul pulmonar necardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină care se poate manifesta cu debut întârziat (la 24-48 ore după ingerare) și necesită susținere prin ventilație mecanică. Măsurile precoce de resuscitare (inclusiv supraîncărcarea lichidiană) pentru menținerea perfuziei și a debitului cardiac pot constitui factori de precipitare.

Tratament

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

Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate da rezultate în unele cazuri. La voluntari sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui într-un interval maxim de 2 ore după administrarea de amlodipină 10 mg reduce rata de absorbție a amlodipinei. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

Telmisartan

Telmisartanul este un blocant specific al receptorilor angiotensinei II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II.

Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

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

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

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulatoriu. Aceasta se confirmă prin raporturile dintre concentrațiile plasmatiche minime și maxime care se mențin constant peste 80% pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tensiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipină

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

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

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

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

Administrare la pacienții cu insuficiență cardiacă

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

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

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat cu placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabile, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de rapoartări de edeme pulmonare.

Telmisartan/Amlodipină

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

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1%, respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

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

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

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi, din punct de vedere statistic, semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg) și s-au obținut rate superioare de control al tensiunii arteriale diastolice comparativ cu dozele respective administrate în monoterapie (56,7% cu 40 mg/5 mg, 63,8% cu 80 mg/5 mg comparativ cu 42% cu amlodipină 5 mg și 56,7% cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4% comparativ cu 24,9%, respectiv).

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

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

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

40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24,9% pentru amlodipină 10 mg.

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

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

Sex

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

Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Telmisartan

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

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

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

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au fost observate naștere întârziată, travaliu prelungit și supraviețuire neonatală scăzută la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în mg/kg.

Afectarea fertilității

După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 8 ori* mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi timp de 64 de zile și la femele timp de 14 zile înainte de împerechere).

În alt studiu la șobolani, în care masculii au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile, la o doză comparabilă cu doza la om în mg/kg, au fost observate valori plasmatice scăzute ale hormonului de stimulare foliculară și ale testosteronului, precum și scăderea densității spermatozoizilor și a numărului de spermatozoizi mature și de celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate astfel încât să asigure doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (în cazul șoarecilor, similară, iar în cazul șobolanilor, de două* ori mai mare decât doza clinică maximă recomandată de 10 mg calculată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoarece, dar nu la șobolan.

Studiile de mutagenitate nu au indicat efecte asociate cu medicamentul nici la nivelul genelor, nici la nivelul cromozomilor.

*Pe baza unei greutăți a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru briliant FCF (E133)
Oxid negru de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Stearat de magneziu

Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Telmisartanul trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.
Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 octombrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi, albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 14 mm, marcate cu A2 și cu sigla companiei pe stratul alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți:

Terapie în asociere

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

Terapie de substituție

La pacienții adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Terapie în asociere

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

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

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

Terapie de substituție

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

Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date. La vârstnici sunt recomandate schemele normale de dozaj ale amlodipinei, însă creșterea dozei trebuie să se realizeze cu atenție (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă, experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil (vezi și pct. 4.4).

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

Insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

Twynsta trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

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

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost stabilite recomandări de doze. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu valorile cele mai scăzute din intervalul de dozare și necesită atenție, atât la instituirea tratamentului, cât și la creșterea dozei.

Telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți.

Hipertensiune arterială renovasculară

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

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu depleție volemică și/sau de sodiu

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

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

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

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

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

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

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

Hiperaldosteronism primar

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

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai crescută în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie tratați cu precauție.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie să fie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot determina creșterea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare și de mortalitate.

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

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

Hiperkaliemie

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

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

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

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

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

Pacienți vârstnici

Creșterea dozei de amlodipină trebuie efectuată cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sorbitol

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Boală cardiacă ischemică

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni legate de combinație

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

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare

Alte medicamente antihipertensive

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

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

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

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente cu potasiu

Blocanți ai receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuază pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

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

Litiu

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

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

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt

hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al blocaților receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocați ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

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

Administrare concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

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

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide ca eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină, ducând la un risc crescut de hipotensiune arterială. Translația clinică a acestor variații FC poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, este posibil să fie necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4

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

Dantrolen (perfuzabil)

La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular sunt observate în asocieră cu hiperkaliemia după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă ca administrarea concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, să fie evitată la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Grepfrut și suc de grepfrut

Administrarea de amlodipină împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate crește la anumiți pacienți și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Tacrolimus

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

Ciclosporină

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

Inhibitorii factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR, ca sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitori ai mTOR.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de 10 mg de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea telmisartan/amlodipină la femeile gravide sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

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

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

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

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

Dacă expunerea la blocați ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții ale căror mame au utilizat blocați ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atență observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța amlodipinei nu a fost stabilită în sarcină la om.

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinația de doze fixe sau cu componentele individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu combinația de telmisartan și amlodipină.

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

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente pentru evidențierea posibilelor efecte ale amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolan au fost observate reacții adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

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

Twynsta are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie reținut faptul că, ocazional, poate apărea sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul administrării unui tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.8). Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

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

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

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

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

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

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

	anxietate, insomnie		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal, hipertonie
<i>Tulburări oculare</i>			
Frecvente			tulburări de vedere (incluzând diplopie)
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<i>Tulburări vasculare</i>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară		

	interstițială ³		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
Frecvente			modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal (incluzând diaree și constipație)
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree, greață	flatulență	
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	disconfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Rare		valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări hepatice ²	
Foarte rare			hepatită, icter, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestaza)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (inclusiv cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică

<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
Frecvente			umflarea gleznelor
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă		ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<i>Investigații diagnostice</i>			
Mai puțin frecvente	creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice	creșterea creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creșterea concentrației serice de acid uric	creșterea valorilor concentrației creatin- fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptome

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

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

Edemul pulmonar necardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină care se poate manifesta cu debut întârziat (la 24-48 ore după ingerare) și necesită susținere prin ventilație mecanică. Măsurile precoce de resuscitare (inclusiv supraîncărcarea lichidiană) pentru menținerea perfuziei și a debitului cardiac pot constitui factori de precipitare.

Tratament

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

Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate da rezultate în unele cazuri. La voluntari sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui într-un interval maxim de 2 ore după administrarea de amlodipină 10 mg reduce rata de absorbție a amlodipinei. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

Telmisartan

Telmisartanul este un blocant specific al receptorilor angiotensinei II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II.

Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

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

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

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulatoriu. Aceasta se confirmă prin raporturile dintre concentrațiile plasmatiche minime și maxime care se mențin constant peste 80% pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tensiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipină

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

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

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

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

Administrare la pacienții cu insuficiență cardiacă

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

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

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat cu placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabile, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de rapoartări de edeme pulmonare.

Telmisartan/Amlodipină

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

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1%, respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

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

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

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi, din punct de vedere statistic, semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg) și s-au obținut rate superioare de control al tensiunii arteriale diastolice comparativ cu dozele respective administrate în monoterapie (56,7% cu 40 mg/5 mg, 63,8% cu 80 mg/5 mg comparativ cu 42% cu amlodipină 5 mg și 56,7% cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4% comparativ cu 24,9%, respectiv).

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

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

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

40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24,9% pentru amlodipină 10 mg.

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

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

Sex

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

Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Telmisartan

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

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

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

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au fost observate naștere întârziată, travaliu prelungit și supraviețuire neonatală scăzută la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în mg/kg.

Afectarea fertilității

După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 8 ori* mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi timp de 64 de zile și la femele timp de 14 zile înainte de împerechere).

În alt studiu la șobolani, în care masculii au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile, la o doză comparabilă cu doza la om în mg/kg, au fost observate valori plasmatice scăzute ale hormonului de stimulare foliculară și ale testosteronului, precum și scăderea densității spermatozoidelor și a numărului de spermatozoide mature și de celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate astfel încât să asigure doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (în cazul șoarecilor, similară, iar în cazul șobolanilor, de două* ori mai mare decât doza clinică maximă recomandată de 10 mg calculată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoarece, dar nu la șobolan.

Studiile de mutagenitate nu au indicat efecte asociate cu medicamentul nici la nivelul genelor, nici la nivelul cromozomilor.

*Pe baza unei greutăți a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru briliant FCF (E133)
Oxid negru de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Stearat de magneziu

Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Telmisartanul trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.
Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 octombrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi, albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 16 mm, marcate cu A3 și cu sigla companiei pe stratul alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți:

Terapie în asociere

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

Terapie de substituție

La pacienții adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Terapie în asociere

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

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

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

Terapie de substituție

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

Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date. La vârstnici sunt recomandate schemele normale de dozaj ale amlodipinei, însă creșterea dozei trebuie să se realizeze cu atenție (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă, experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil (vezi și pct. 4.4).

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

Insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

Twynsta trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

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

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost stabilite recomandări de doze. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu valorile cele mai scăzute din intervalul de dozare și necesită atenție, atât la instituirea tratamentului, cât și la creșterea dozei.

Telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți.

Hipertensiune arterială renovasculară

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

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu depleție volemică și/sau de sodiu

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

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

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

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

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

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

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

Hiperaldosteronism primar

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

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai crescută în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie tratați cu precauție.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie să fie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot determina creșterea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare și de mortalitate.

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

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

Hiperkaliemie

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

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

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

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

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

Pacienți vârstnici

Creșterea dozei de amlodipină trebuie efectuată cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sorbitol

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

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Boală cardiacă ischemică

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni legate de combinație

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

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare

Alte medicamente antihipertensive

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

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

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

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente cu potasiu

Blocanți ai receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuază pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

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

Litiu

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

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

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

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al blocaților receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocați ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

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

Administrare concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

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

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide ca eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină, ducând la un risc crescut de hipotensiune arterială. Translația clinică a acestor variații FC poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, este posibil să fie necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4

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

Dantrolen (perfuzabil)

La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular sunt observate în asocieră cu hiperkaliemia după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă ca administrarea concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu, cum este

amlodipina, să fie evitată la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Grepfrut și suc de grepfrut

Administrarea de amlodipină împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate crește la anumiți pacienți și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Tacrolimus

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

Ciclosporină

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

Inhibitorii factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR, ca sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitori ai mTOR.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de 10 mg de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea telmisartan/amlodipină la femeile gravide sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

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

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

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu blocați ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocați ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente

antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

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

Dacă expunerea la blocanți ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții ale căror mame au utilizat blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța amlodipinei nu a fost stabilită în sarcină la om.

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinația de doze fixe sau cu componentele individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu combinația de telmisartan și amlodipină.

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

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente pentru evidențierea posibilelor efecte ale amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolan au fost observate reacții adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

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

Twynsta are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie reținut faptul că, ocazional, poate apărea sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul administrării unui tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.8). Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

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

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

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

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

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

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

Mai puțin frecvente			modificări ale dispoziției
Rare	depresie, anxietate, insomnie		confuzie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal, hipertonie
<i>Tulburări oculare</i>			
Frecvente			tulburări de vedere (incluzând diplopie)
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<i>Tulburări vasculare</i>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită

<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară interstițială ³		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
Frecvente			modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal (incluzând diaree și constipație)
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree, greață	flatulență	
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	disconfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Rare		valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări hepatice ²	
Foarte rare			hepatită, icter, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestaza)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (inclusiv cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson,

			fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
Frecvente			umflarea gleznelor
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă		ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<i>Investigații diagnostice</i>			
Mai puțin frecvente	creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice	creșterea creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creșterea concentrației serice de acid uric	creșterea valorilor concentrației creatin-fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptome

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

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

Edemul pulmonar necardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină care se poate manifesta cu debut întârziat (la 24-48 ore după ingerare) și necesită susținere prin ventilație mecanică. Măsurile precoce de resuscitare (inclusiv supraîncărcarea lichidiană) pentru menținerea perfuziei și a debitului cardiac pot constitui factori de precipitare.

Tratament

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

Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate da rezultate în unele cazuri. La voluntari sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui într-un interval maxim de 2 ore după administrarea de amlodipină 10 mg reduce rata de absorbție a amlodipinei. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

Telmisartan

Telmisartanul este un blocant specific al receptorilor angiotensinei II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II.

Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

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

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

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulatoriu. Aceasta se confirmă prin raporturile dintre concentrațiile plasmatiche minime și maxime care se mențin constant peste 80% pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tensiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipină

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

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

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

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

Administrare la pacienții cu insuficiență cardiacă

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

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

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat cu placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitalice și diuretice în doze stabile, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare.

Telmisartan/Amlodipină

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

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1%, respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

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

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

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi, din punct de vedere statistic, semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg) și s-au obținut rate superioare de control al tensiunii arteriale diastolice comparativ cu dozele respective administrate în monoterapie (56,7% cu 40 mg/5 mg, 63,8% cu 80 mg/5 mg comparativ cu 42% cu amlodipină 5 mg și 56,7% cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4% comparativ cu 24,9%, respectiv).

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

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

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

40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24,9% pentru amlodipină 10 mg.

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

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

Sex

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

Vârștnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Telmisartan

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

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

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

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au fost observate naștere întârziată, travaliu prelungit și supraviețuire neonatală scăzută la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în mg/kg.

Afectarea fertilității

După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 8 ori* mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi timp de 64 de zile și la femele timp de 14 zile înainte de împerechere).

În alt studiu la șobolani, în care masculii au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile, la o doză comparabilă cu doza la om în mg/kg, au fost observate valori plasmatice scăzute ale hormonului de stimulare foliculară și ale testosteronului, precum și scăderea densității spermatozoizilor și a numărului de spermatozoizi mature și de celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate astfel încât să asigure doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (în cazul șoarecilor, similară, iar în cazul șobolanilor, de două* ori mai mare decât doza clinică maximă recomandată de 10 mg calculată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoarece, dar nu la șobolan.

Studiile de mutagenitate nu au indicat efecte asociate cu medicamentul nici la nivelul genelor, nici la nivelul cromozomilor.

*Pe baza unei greutăți a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru brilliant FCF (E133)
Oxid negru de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Stearat de magneziu

Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Telmisartanul trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.
Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 octombrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi, albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 16 mm, marcate cu A4 și cu sigla companiei pe stratul alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți:

Terapie în asociere

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

Terapie de substituție

La pacienții adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate se poate administra Twynsta comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Terapie în asociere

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

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

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

Terapie de substituție

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

Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date. La vârstnici sunt recomandate schemele normale de dozaj ale amlodipinei, însă creșterea dozei trebuie să se realizeze cu atenție (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă, experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină acestui tip de pacienți deoarece amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil (vezi și pct. 4.4).

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

Insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

Twynsta trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

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

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost stabilite recomandări de doze. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu valorile cele mai scăzute din intervalul de dozare și necesită atenție, atât la instituirea tratamentului, cât și la creșterea dozei.

Telmisartan/amlodipină trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți.

Hipertensiune arterială renovasculară

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

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu depleție volemică și/sau de sodiu

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

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

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

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

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

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

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

Hiperaldosteronism primar

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

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai crescută în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie tratați cu precauție.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie să fie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot determina creșterea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare și de mortalitate.

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

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

Hiperkaliemie

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

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

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

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

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

Pacienți vârstnici

Creșterea dozei de amlodipină trebuie efectuată cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sorbitol

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

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Boală cardiacă ischemică

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni legate de combinație

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

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare

Alte medicamente antihipertensive

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

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

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

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente cu potasiu

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

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

Litiu

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

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

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

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al blocaților receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocați ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

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

Administrare concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

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

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide ca eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină, ducând la un risc crescut de hipotensiune arterială. Translația clinică a acestor variații FC poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, este posibil să fie necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4

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

Dantrolen (perfuzabil)

La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular sunt observate în asociere cu hiperkaliemia după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă ca administrarea concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu, cum este

amlodipina, să fie evitată la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Grepfrut și suc de grepfrut

Administrarea de amlodipină împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate crește la anumiți pacienți și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Tacrolimus

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

Ciclosporină

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

Inhibitorii factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR, ca sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitori ai mTOR.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de 10 mg de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea telmisartan/amlodipină la femeile gravide sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu telmisartan/amlodipină cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

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

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

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente

antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu blocați ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

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

Dacă expunerea la blocați ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții ale căror mame au utilizat blocați ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța amlodipinei nu a fost stabilită în sarcină la om.

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinația de doze fixe sau cu componentele individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu combinația de telmisartan și amlodipină.

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

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente pentru evidențierea posibilelor efecte ale amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolan au fost observate reacții adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

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

Twynsta are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie reținut faptul că, ocazional, poate apărea sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul administrării unui tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.8). Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

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

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

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

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

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

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

Mai puțin frecvente			modificări ale dispoziției
Rare	depresie, anxietate, insomnie		confuzie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Frecvente	amețeli		
Mai puțin frecvente	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie		
Rare	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor		
Foarte rare			sindrom extrapiramidal, hipertonie
<i>Tulburări oculare</i>			
Frecvente			tulburări de vedere (incluzând diplopie)
Mai puțin frecvente			scăderea acuității vizuale
Rare		tulburări de vedere	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
Mai puțin frecvente	vertij		tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			
Mai puțin frecvente	bradicardie, palpitații		
Rare		tahicardie	
Foarte rare			infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
<i>Tulburări vasculare</i>			
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu		
Foarte rare			vasculită

<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Mai puțin frecvente	tuse	dispnee	dispnee, rinită
Foarte rare	boală pulmonară interstițială ³		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
Frecvente			modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal (incluzând diaree și constipație)
Mai puțin frecvente	durere abdominală, diaree, greață	flatulență	
Rare	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie	disconfort gastric	
Foarte rare			pancreatită, gastrită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Rare		valori anormale ale testelor funcției hepatice, tulburări hepatice ²	
Foarte rare			hepatită, icter, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent în concordanță cu colestaza)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Mai puțin frecvente	prurit	hiperhidroză	alopecie, purpură, depigmentări ale pielii, hiperhidroză
Rare	eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie	angioedem (inclusiv cu evoluție letală), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie	
Foarte rare			angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson,

			fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută			necroliză epidermică toxică
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
Frecvente			umflarea gleznelor
Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie		
Rare	durere de spate, durere la nivelul extremităților (durere la nivelul membrelor inferioare)	durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
Mai puțin frecvente		insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	tulburări de micțiune, polakiurie
Rare	nicturie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă		ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Frecvente	edem periferic		
Mai puțin frecvente	astenie, durere în piept, oboseală, edem		durere
Rare	stare de rău	afecțiuni asemănătoare gripei	
<i>Investigații diagnostice</i>			
Mai puțin frecvente	creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice	creșterea creatininei serice	creștere în greutate, scădere în greutate
Rare	creșterea concentrației serice de acid uric	creșterea valorilor concentrației creatin-fosfokinazei sanguine, scăderea concentrației de hemoglobină	

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptome

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

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

Edemul pulmonar necardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină care se poate manifesta cu debut întârziat (la 24-48 ore după ingerare) și necesită susținere prin ventilație mecanică. Măsurile precoce de resuscitare (inclusiv supraîncărcarea lichidiană) pentru menținerea perfuziei și a debitului cardiac pot constitui factori de precipitare.

Tratament

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

Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate da rezultate în unele cazuri. La voluntari sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui într-un interval maxim de 2 ore după administrarea de amlodipină 10 mg reduce rata de absorbție a amlodipinei. Amlodipina nu este dializabilă, iar telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

Telmisartan

Telmisartanul este un blocant specific al receptorilor angiotensinei II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II.

Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

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

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

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulatoriu. Aceasta se confirmă prin raporturile dintre concentrațiile plasmatice minime și maxime care se mențin constant peste 80% pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tensiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipină

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

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

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

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

Administrare la pacienții cu insuficiență cardiacă

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

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

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

Telmisartan/Amlodipină

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

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Twynsta a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) și -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1%, respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

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

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

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Twynsta (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi, din punct de vedere statistic, semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6/-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2/-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1/-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg) și s-au obținut rate superioare de control al tensiunii arteriale diastolice comparativ cu dozele respective administrate în monoterapie (56,7% cu 40 mg/5 mg, 63,8% cu 80 mg/5 mg comparativ cu 42% cu amlodipină 5 mg și 56,7% cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4% comparativ cu 24,9%, respectiv).

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

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

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

40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24,9% pentru amlodipină 10 mg.

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

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

Sex

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

Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

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

Insuficiență renală

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

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Telmisartan

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

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

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

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au fost observate naștere întârziată, travaliu prelungit și supraviețuire neonatală scăzută la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în mg/kg.

Afectarea fertilității

După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 8 ori* mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi timp de 64 de zile și la femele timp de 14 zile înainte de împerechere).

În alt studiu la șobolani, în care masculii au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile, la o doză comparabilă cu doza la om în mg/kg, au fost observate valori plasmatice scăzute ale hormonului de stimulare foliculară și ale testosteronului, precum și scăderea densității spermatozoidelor și a numărului de spermatozoide mature și de celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină în alimentație timp de doi ani, la concentrații calculate astfel încât să asigure doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (în cazul șoarecilor, similară, iar în cazul șobolanilor, de două* ori mai mare decât doza clinică maximă recomandată de 10 mg calculată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoarece, dar nu la șobolan.

Studiile de mutagenitate nu au indicat efecte asociate cu medicamentul nici la nivelul genelor, nici la nivelul cromozomilor.

*Pe baza unei greutăți a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru brilliant FCF (E133)
Oxid negru de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Stearat de magneziu

Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat (obținut din amidon de porumb)
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Telmisartanul trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor.
Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 octombrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 august 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 40 mg/5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI MULTIPLU DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU CHENAR ALBASTRU – 40 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE DE 360 COMPRIMATE
(4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – 40 mg/5 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 40 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister cu 7 comprimate – 40 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister doze unitare cu 10 comprimate - 40 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - 40 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI MULTIPLU DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU CHENAR ALBASTRU – 40 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/648/014 (360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE DE 360 COMPRIMATE
(4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – 40 mg/10 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/648/014 (360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 40 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister cu 7 comprimate – 40 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister doze unitare cu 10 comprimate - 40 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI MULTIPLU DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU CHENAR ALBASTRU – 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/648/021 (360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE DE 360 COMPRIMATE
(4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – 80 mg/5 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/648/021 (360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 80 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister cu 7 comprimate – 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister doze unitare cu 10 comprimate - 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI MULTIPLU DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU CHENAR ALBASTRU – 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/648/028 (360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE DE 360 COMPRIMATE
(4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – 80 mg/10 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/648/028 (360 (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Twynsta 80 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister cu 7 comprimate – 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister doze unitare cu 10 comprimate - 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Twynsta 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocanți ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce împiedică rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

Twynsta este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.
- la pacienți adulți care sunt tratați deja cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave, cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta

Nu luați Twynsta

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți o îngustare a valvei aortice a inimii (stenoză aortică) sau șoc cardiogen (o afecțiune în care inima dumneavoastră nu poate pompa suficient sânge în organism).
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă după un atac de cord.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unuia sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus, cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și pct. „Nu luați Twynsta”.
- dacă sunteți vârstnic și trebuie să vi se mărească doza.

Dacă vi se efectuează o operație sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

Copii și adolescenți

Twynsta nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Twynsta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul (anumite comprimate diuretice).
- blocanți ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice).
- sunătoare.
- dantrolen (perfuzie pentru valori anormale severe ale temperaturii corporale).
- medicamente utilizate pentru modificarea modului în care funcționează sistemul dumneavoastră imunitar (de exemplu sirolimus, temsirolimus și everolimus).
- medicamente utilizate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxină.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

Twynsta împreună cu alimente și băuturi

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca o amețelă atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grepfrut sau suc de grepfrut atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grepfrutul și sucul de grepfrut pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină, deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de învârtire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Twynsta conține sorbitol.

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

Twynsta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Twynsta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor, incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale, inclusiv șoc și deces.

Se poate acumula un exces de lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar), ceea ce determină dificultăți de respirație care pot apărea până la 24-48 ore după administrare.

Dacă uitați să luați Twynsta

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Twynsta

Este important să luați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeli, umflarea gleznelor (edeme).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri în piept, oboseală, inflamații (edem), concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectarea nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciunea gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, necesitatea de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apărea de asemenea în cazul administrării Twynsta:

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale, incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, senzație de stomac deranjat, funcție hepatică anormală, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatin-fosfokinazei, concentrații scăzute de sodiu.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, diaree, constipație, tulburări de vedere, vedere dublă, umflarea gleznelor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtarea respirației, strănut/curgerea nasului, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Reducerea numărului de celule albe din sânge (leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamarea vaselor de sânge, inflamarea pancreasului, inflamarea mucoasei stomacului (gastrită), inflamarea ficatului, îngălbenirea pielii (icter), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii, tensiune musculară crescută.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Twynsta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Twynsta

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fier (E172), oxid galben de fier (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu (vezi pct. 2), sorbitol (E420) (vezi pct. 2).

Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului

Twynsta 40 mg/5 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 14 mm, marcate cu A1 și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Prospect: Informații pentru utilizator
Twynsta 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocanți ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce împiedică rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

Twynsta este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.
- la pacienți adulți care sunt tratați deja cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave, cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta

Nu luați Twynsta

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți o îngustare a valvei aortice a inimii (stenoză aortică) sau șoc cardiogen (o afecțiune în care inima dumneavoastră nu poate pompa suficient sânge în organism).
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă după un atac de cord.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unuia sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus, cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și pct. „Nu luați Twynsta”.
- dacă sunteți vârstnic și trebuie să vi se mărească doza.

Dacă vi se efectuează o operație sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

Copii și adolescenți

Twynsta nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Twynsta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul (anumite comprimate diuretice).
- blocanți ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice).
- sunătoare.
- dantrolen (perfuzie pentru valori anormale severe ale temperaturii corporale).
- medicamente utilizate pentru modificarea modului în care funcționează sistemul dumneavoastră imunitar (de exemplu sirolimus, temsirolimus și everolimus).
- medicamente utilizate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxină.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

Twynsta împreună cu alimente și băuturi

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca o amețelă atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grepfrut sau suc de grepfrut atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grepfrutul și sucul de grepfrut pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină, deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de învârtire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Twynsta conține sorbitol.

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

Twynsta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Twynsta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor, incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale, inclusiv șoc și deces.

Se poate acumula un exces de lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar), ceea ce determină dificultăți de respirație care pot apărea până la 24-48 ore după administrare.

Dacă uitați să luați Twynsta

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Twynsta

Este important să luați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeli, umflarea gleznelor (edeme).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri în piept, oboseală, inflamații (edem), concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectarea nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciunea gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, necesitatea de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apărea de asemenea în cazul administrării Twynsta:

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale, incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, senzație de stomac deranjat, funcție hepatică anormală, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament,

inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatin-fosfokinazei, concentrații scăzute de sodiu.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, diaree, constipație, tulburări de vedere, vedere dublă, umflarea gleznelor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtarea respirației, strănut/curgerea nasului, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Reducerea numărului de celule albe din sânge (leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamarea vaselor de sânge, inflamarea pancreasului, inflamarea mucoasei stomacului (gastrită), inflamarea ficatului, îngălbenirea pielii (icter), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii, tensiune musculară crescută.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Twynsta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Twynsta

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fier (E172), oxid galben de fier (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu (vezi pct. 2), sorbitol (E420) (vezi pct. 2).

Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului

Twynsta 40 mg/10 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 14 mm, marcate cu A2 și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Prospect: Informații pentru utilizator
Twynsta 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocanți ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce împiedică rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

Twynsta este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.
- la pacienți adulți care sunt tratați deja cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave, cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta

Nu luați Twynsta

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți o îngustare a valvei aortice a inimii (stenoză aortică) sau șoc cardiogen (o afecțiune în care inima dumneavoastră nu poate pompa suficient sânge în organism).
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă după un atac de cord.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unuia sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus, cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și pct. „Nu luați Twynsta”.
- dacă sunteți vârstnic și trebuie să vi se mărească doza.

Dacă vi se efectuează o operație sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

Copii și adolescenți

Twynsta nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Twynsta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul (anumite comprimate diuretice).
- blocanți ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice).
- sunătoare.
- dantrolen (perfuzie pentru valori anormale severe ale temperaturii corporale).
- medicamente utilizate pentru modificarea modului în care funcționează sistemul dumneavoastră imunitar (de exemplu sirolimus, temsirolimus și everolimus).
- medicamente utilizate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxină.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

Twynsta împreună cu alimente și băuturi

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca o amețelă atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grepfrut sau suc de grepfrut atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grepfrutul și sucul de grepfrut pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină, deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de învârtire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Twynsta conține sorbitol.

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

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Twynsta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Twynsta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor, incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale, inclusiv șoc și deces.

Se poate acumula un exces de lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar), ceea ce determină dificultăți de respirație care pot apărea până la 24-48 ore după administrare.

Dacă uitați să luați Twynsta

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Twynsta

Este important să luați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori „otăvire a sângelui”, este o infecție severă la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeli, umflarea gleznelor (edeme).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri în piept, oboseală, inflamații (edem), concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectarea nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciunea gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, necesitatea de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apărea de asemenea în cazul administrării Twynsta:

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Infecție de tractului urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale, incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii,

senzație de stomac deranjat, funcție hepatică anormală, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatin-fosfokinazei, concentrații scăzute de sodiu.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, diaree, constipație, tulburări de vedere, vedere dublă, umflarea gleznelor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtarea respirației, strănut/curgerea nasului, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Reducerea numărului de celule albe din sânge (leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătaii neregulate ale inimii, inflamarea vaselor de sânge, inflamarea pancreasului, inflamarea mucoasei stomacului (gastrită), inflamarea ficatului, îngălbenirea pielii (icter), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii, tensiune musculară crescută.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Twynsta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Twynsta

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina.
Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fier (E172), oxid galben de fier (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu (vezi pct. 2), sorbitol (E420) (vezi pct. 2).

Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului

Twynsta 80 mg/5 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 16 mm, marcate cu A3 și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Prospect: Informații pentru utilizator
Twynsta 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta
3. Cum să luați Twynsta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Twynsta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Twynsta și pentru ce se utilizează

Twynsta comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocanți ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce împiedică rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

Twynsta este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină administrată singură/în monoterapie.
- la pacienți adulți care sunt tratați deja cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave, cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Twynsta

Nu luați Twynsta

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Twynsta la începutul sarcinii – vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți o îngustare a valvei aortice a inimii (stenoză aortică) sau șoc cardiogen (o afecțiune în care inima dumneavoastră nu poate pompa suficient sânge în organism).
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă după un atac de cord.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Twynsta.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unuia sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus, cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Twynsta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor ECA (de exemplu enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
 Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și pct. „Nu luați Twynsta”.
- dacă sunteți vârstnic și trebuie să vi se mărească doza.

Dacă vi se efectuează o operație sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Twynsta.

Copii și adolescenți

Twynsta nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Twynsta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul (anumite comprimate diuretice).
- blocanți ai receptorilor angiotensinei II.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la pct. „Nu luați Twynsta” și „Atenționări și precauții”).
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, eritromicină, claritromicină (antibiotice).
- sunătoare.
- dantrolen (perfuzie pentru valori anormale severe ale temperaturii corporale).
- medicamente utilizate pentru modificarea modului în care funcționează sistemul dumneavoastră imunitar (de exemplu sirolimus, temsirolimus și everolimus).
- medicamente utilizate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- digoxină.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Twynsta poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Twynsta poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive).

Twynsta împreună cu alimente și băuturi

Scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca o amețeală atunci când stați în picioare.

Nu trebuie să consumați grepfrut sau suc de grepfrut atunci când luați Twynsta. Aceasta deoarece grepfrutul și sucul de grepfrut pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Twynsta de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Twynsta înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Twynsta. Twynsta nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină, deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

S-a demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Twynsta nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețeală sau senzație de învârtire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Twynsta conține sorbitol.

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

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Twynsta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Twynsta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Twynsta cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Twynsta decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor, incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale, inclusiv șoc și deces.

Se poate acumula un exces de lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar), ceea ce determină dificultăți de respirație care pot apărea până la 24-48 ore după administrare.

Dacă uitați să luați Twynsta

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Twynsta

Este important să luați Twynsta în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Twynsta este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori „otrăvire a sângelui”, este o infecție severă la nivelul întregului corp cu febră mare și senzația de a fi grav bolnav), umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Twynsta.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Amețeli, umflarea gleznelor (edeme).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri în piept, oboseală, inflamații (edem), concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectarea nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciunea gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, necesitatea de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială [în principal pneumonie de interstițiu și pneumonie cu eozinofile în exces]).

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apărea de asemenea în cazul administrării Twynsta:

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale, incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii,

senzație de stomac deranjat, funcție hepatică anormală, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatin-fosfokinazei, concentrații scăzute de sodiu.

Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, diaree, constipație, tulburări de vedere, vedere dublă, umflarea gleznelor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtarea respirației, strănut/curgerea nasului, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

Reducerea numărului de celule albe din sânge (leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătaii neregulate ale inimii, inflamarea vaselor de sânge, inflamarea pancreasului, inflamarea mucoasei stomacului (gastrită), inflamarea ficatului, îngălbenirea pielii (icter), creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson), sensibilitate crescută la soare a pielii, tensiune musculară crescută.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (necroliză epidermică toxică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Twynsta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Scoateți comprimatul de Twynsta din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Twynsta

- Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina.
Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fier (E172), oxid galben de fier (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat obținut din amidon de porumb, hidroxid de sodiu (vezi pct. 2), sorbitol (E420) (vezi pct. 2).

Cum arată Twynsta și conținutul ambalajului

Twynsta 80 mg/10 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi - albastru și alb, cu lungimea de aproximativ 16 mm, marcate cu A4 și cu sigla companiei pe stratul alb.

Twynsta este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 56, 98 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 30 x 1, 90 x 1, 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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